

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical

Guilherme Monteiro de Barros

**COMPORTAMENTO DA PROTEÍNA C REATIVA E DURAÇÃO DA TERAPIA
ANTIMICROBIANA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS COM INFECÇÃO**

Belo Horizonte

2022

Guilherme Monteiro de Barros

COMPORTAMENTO DA PROTEÍNA C REATIVA E DURAÇÃO DA TERAPIA
ANTIMICROBIANA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS COM INFECÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior.

Coorientadoras: Prof^a Dra. Isabela Nascimento Borges e Prof^a Dra. Cecilia Gómez Ravetti.

B277c Barros, Guilherme Monteiro de.
Comportamento da Proteína C Reativa e duração da Terapia Antimicrobiana em pacientes oncológicos com infecção [recursos eletrônicos]. / Guilherme Monteiro de Barros. - - Belo Horizonte: 2022.

91f.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Vandack Alencar Nobre Júnior.

Coorientador (a): Isabela Nascimento Borges; Cecilia Gómez Ravetti.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Proteína e-Reativa. 2. Anti-Infeciosos. 3. Terapêutica. 4. Oncologia. 5. Dissertação Acadêmica. 1. Nobre Júnior, Vandack Alencar. II. Borges, Isabela Nascimento. III. Ravetti, Cecília Gómez. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WH 400

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às **13:00** horas do dia 21 de novembro de 2022, no Canal do CETES - Plataforma LifeSize, realizou-se a sessão pública para a 410ª defesa de dissertação de **GUILHERME MONTEIRO DE BARROS**, número de registro 2020718582, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE. A presidência da sessão coube ao professor **VANDACK ALENCAR NOBRE JUNIOR**, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROF. JORGE IBRAIN FIGUEIRA SALLUH (INSTITUTO D'OR PESQUISA E ENSINO)**, **PROF. SAULO FERNANDES SATURNINO (UFMG)**, **PROFA. ISABELA NASCIMENTO BORGES - COORIENTADORA (UFMG)**, **PROFA. CECILIA GÓMEZ RAVETTI – COORIENTADORA (UFMG)**, **PROF. VANDACK ALENCAR NOBRE JÚNIOR - ORIENTADOR (UFMG)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Dissertação de Mestrado**, intitulada: **"COMPORTAMENTO DA PROTEÍNA C REATIVA E DURAÇÃO DA TERAPIA ANTIMICROBIANA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS COM INFECÇÃO"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar **APROVADA** a **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 21 de novembro de 2022.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Jorge Ibrain Figueira Salluh, Usuário Externo**, em 22/11/2022, às 03:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cecilia Gomez Ravetti, Professora do Magistério Superior**, em 22/11/2022, às 18:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vandack Alencar Nobre Junior, Professor do Magistério Superior**, em 28/11/2022, às 13:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Nascimento Borges, Professora do Magistério Superior**, em 28/11/2022, às 16:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Saulo Fernandes Saturnino, Professor do Magistério Superior**, em 30/11/2022, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site



https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1884944** e o código CRC **EE188D82**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof^a. Profa. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitora de Pesquisa: Prof^o Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretor: Prof^a Cristina Gonçalves Alvim

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenador: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenador: Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe: Prof^a. Eliane Viana Mancuzo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Coordenador: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Subcoordenador: Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof^a. Maria do Carmo Pereira Nunes

Prof^a. Mariana Costa Duarte

Prof. Unaí Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Fernanda Fonseca Ramos (representante discente)

AGRADECIMENTOS

É uma grande honra ter a oportunidade de crescer como ser humano e profissional guiado por mentores maravilhosos. Um sonho que no início parecia tão distante e impossível foi aos poucos, através de trabalho e dedicação, se transformando em realidade. Esse trabalho só foi possível com ajuda de vários amigos. Meu muito obrigado a todos que cruzaram meu caminho nessa jornada.

Aos meus orientadores, Prof. Vandack, Profa. Isabela e Profa. Cecília pela paciência, disponibilidade e aprendizado. Verdadeiras referências para minha caminhada profissional e de vida.

A minha amada esposa, Fabiana, pelo apoio sem medidas e entendimento de minha ausência em alguns momentos.

Aos meus pais, Xênia e Flávio, pelo suporte e carinho.

Aos meus irmãos, Lucas e Luiza, pelo companheirismo.

A minha querida avó, Maria Glicéria, pelo exemplo de uma vida inteira.

Aos acadêmicos, Samuel, Lara, Rafael, Getúlio e Felipe pela ajuda incondicional.

Aos colegas, preceptores e coordenação da residência em terapia intensiva.

Ao Hospital das Clínicas, funcionários e seus pacientes sem os quais o trabalho não seria possível.

Muito Obrigado!

“If I have seen further, it is by standing on the shoulders of giants.”

(Sir Isaac Newton)

RESUMO

Introdução: A maior predisposição a infecções assim como a possibilidade de pior resposta ao tratamento pode levar ao uso excessivo de antimicrobianos em pacientes com câncer. A proteína C reativa (PCR) têm ganhado destaque como ferramenta para monitorização da resposta terapêutica e redução do tempo de antibioticoterapia, entretanto ainda é pouco estudada em população de pacientes oncológicos. A nossa hipótese é a de que pacientes oncológicos com boa resposta à terapia antibiótica apresentam queda mais rápida dos níveis séricos de PCR, o que permitiria identificar candidatos a tratamentos mais curtos. **Objetivo:** Avaliar o comportamento dos níveis séricos de PCR em pacientes oncológicos adultos em uso de terapia antibiótica e sua associação com a duração da terapia antibiótica, resposta terapêutica e outros desfechos clínicos e microbiológicos de interesse. **Métodos:** Estudo retrospectivo conduzido com pacientes oncológicos internados em centro de referência para alta complexidade. Foram incluídos adultos (idade ≥ 18 anos), internados entre setembro de 2018 e dezembro de 2019, submetidos a pelo menos um curso de antibioticoterapia para tratamento de infecção bacteriana, suspeita ou confirmada. Foram coletados dados clínicos e laboratoriais nos primeiros sete dias de uso de antibiótico, incluindo os níveis séricos de PCR e formação de grupos de acordo com comportamento do biomarcador e tempo de antibioticoterapia. O comportamento da PCR foi classificado como: *i*) boa resposta: quando valor da PCR ao longo do seguimento atingiu 40% ou menos do valor de pico detectado nas primeiras 48h de tratamento ou queda contínua da PCR mais lenta, porém atingindo menos de 80% do pico. *ii*) má resposta: manutenção ao longo do seguimento de valor de PCR $> 80\%$ do valor de pico nas primeiras 48h ou queda inicial para $< 80\%$ em relação ao valor de pico seguida de novo aumento $> 80\%$. Também foram avaliados a duração do curso de antibioticoterapia (até sete dias ou acima disso). Os desfechos primários foram avaliados ao longo de 30 dias de internação ou até a alta hospitalar: *i*) óbito por qualquer causa; *ii*) recorrência clínica da infecção índice; *iii*) persistência de positividade em culturas; *iv*) resposta terapêutica. Como desfechos secundários, avaliou-se *i*) Colite associada ao *Clostridioides difficile*; *ii*) isolamento de bactérias multirresistentes, seja em amostra clínica ou de vigilância; *iii*) duração da internação; **Resultados:** A análise final compreendeu 215 pacientes, com média de idade (DP) de 57,8 (13,7) e predomínio do sexo feminino (64%), hipertensos (35%), tabagistas (20,9%) e diabéticos (17,7%). Observou-se menor mortalidade em 30 dias no grupo de boa resposta da PCR (43,8% vs 12,6%; $p < 0,001$) bem como maior frequência de resposta terapêutica favorável (83,4 vs 35,9; $p = 0,038$) quando comparados ao de má resposta deste marcador. Também foi observada menor proporção de recorrência clínica no grupo de boa resposta (17,2% vs 7,3%; $p = 0,046$). Apesar de tendência de menor ocorrência dos demais desfechos primários e secundários no grupo de boa resposta, estas diferenças não foram estatisticamente significativas. **Conclusão:** Dentre os pacientes oncológicos infectados com boa resposta da PCR durante a terapia antibiótica houve menor mortalidade e maior proporção de resposta terapêutica satisfatória. A PCR pode ser uma ferramenta útil quando aliada a outras informações clínicas na otimização do tempo de tratamento antimicrobiano em população oncológica hospitalizada.

Palavras-chave: Proteína C reativa; Anti-infecciosos; Terapêutica; Oncologia.

ABSTRACT

Introduction: The greater predisposition to infections as well as the possibility of a worse response to treatment can lead to the excessive use of antimicrobials in cancer patients. C-reactive protein (CRP) has gained prominence as a tool for monitoring the therapeutic response and reducing the time of antibiotic therapy, however it is still poorly studied in a population of cancer patients. Our hypothesis is that cancer patients with a good response to antibiotic therapy have a faster drop in serum CRP levels, which would allow us to identify candidates for shorter treatments. **Objective:** To evaluate the behavior of serum CRP levels in adult cancer patients using antibiotic therapy and its association with the duration of antibiotic therapy, therapeutic response and in-hospital mortality. **Methods:** Retrospective study conducted with cancer patients admitted to a referral center for high complexity. Adults (age ≥ 18 years), hospitalized at HC-UFG between September 2018 and December 2019, undergoing at least one course of antibiotic therapy for suspected or confirmed bacterial infection were included. Clinical and laboratory data were collected in the first seven days of antibiotic use, including serum levels of CRP and formation of groups according to biomarker behavior and duration of antibiotic therapy. CRP behavior was classified as: i) good response: when the CRP value throughout the follow-up reached 40% or less of the peak value detected in the first 48 h of treatment or a continuous decrease in CRP slower, but reaching less than 80% of the peak. ii) poor response: CRP value $> 80\%$ of the peak value during the first 48 h maintained throughout the follow-up or initial decrease to $< 80\%$ in relation to the peak value followed by a new increase $> 80\%$. The duration of the antibiotic therapy (up to seven days or more) was also evaluated. Primary outcomes were evaluated by events over 30 days of hospitalization or until hospital discharge: i) death from any cause; ii) index infection clinical recurrence; iii) persistence of positivity in cultures; iv) therapeutic response. As secondary outcomes, we evaluated i) Colitis associated with *Clostridioides difficile*; ii) isolation of multidrug-resistant bacteria, either in clinical or surveillance samples; iii) hospitalization duration; **Results:** The final analysis comprised 215 patients, with a mean age (SD) of 57.8 (13.7) and a predominance of females (64%), hypertensive (35%), smokers (20.9%) and diabetics. (17.7%). Lower 30-day mortality was observed in the group with good CRP response (43.8% vs 12.6%; $p < 0.001$) as well as a higher frequency of favorable therapeutic response (83.4 vs 35.9; $p 0.038$) when compared to the poor response. A lower proportion of clinical recurrence was also observed in the good response group (17.2% vs 7.3%; $p 0.046$). Despite the trend towards a lower occurrence of the other primary and secondary outcomes in the good response group, these differences were not statistically significant. **Conclusion:** Among infected cancer patients with good CRP response during antibiotic therapy, there was lower mortality and a higher proportion of satisfactory therapeutic response. CRP can be a useful tool when combined with other clinical information in optimizing antimicrobial treatment time in a hospitalized oncology population.

Keywords: C-reactive protein; Anti-Bacterial Agents; Medical Oncology; Infection.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de inclusões.	63
Figura 2 - Classificação dos grupos e subgrupos conforme comportamento da PCR e tempo de antibioticoterapia.....	64
Tabela 1 - Principais características demográficas e clínicas dos participantes do estudo classificadas de acordo com a resposta da PCR.....	65
Tabela 2 - Desfechos primários e secundários entre subgrupos.....	68
Anexo A - Fatores predisponentes para infecção em população oncológica.....	75
Anexo B - Fatores que aumentam o risco de infecções em pacientes com tumores sólidos.....	76
Apêndice A - Parecer Consubstanciado do CEP.....	77
Apêndice B - Formulário de coleta de dados da plataforma <i>RedCap</i> ©	83

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APACHE II - *Physiology and Chronic Health Evaluation II*

ATS - *American Thoracic Society*

AUC – *Area under the curve*

ESBL - *Betalactamase de espectro estendido*

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CD4+ - Linfócitos T CD4

DALY - Disability-adjusted life year

DP – Desvio padrão

EUA – Estados Unidos da América

GBD - *Global Burden of disease*

HC-UFGM - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

IDSA - *Infectious Diseases Society of America*

MRSA - *Staphylococcus aureus* metilino-resistente

mmHg – milímetros de Mercúrio

mg/L – miligramas por litro

µg/L – microgramas por litro

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – *Odds ratio*

PAC – Pneumonia adquirida na comunidade

PCR – Proteína C Reativa

PCT – Procalcitonina

Q1 – Q3 - intervalo interquartilico 25% - 75%

RNA – Ácido ribonucleico

RR – Risco relativo

SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*

SOFA - *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UTI – Unidade de terapia intensiva

VRE - enterococo resistente à vancomicina.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2.REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
2.1 O PESO DE DOENÇAS INFECCIOSAS NA SAÚDE HUMANA.....	21
2.2 INFECCÕES EM ONCOLOGIA.....	21
2.2.1 Fatores de risco	22
2.2.2 Fatores associados ao paciente.....	23
2.2.3 Fatores associados ao tratamento	26
2.2.4 Principais infecções bacterianas em oncologia.....	28
2.2.5 Principais síndromes infecciosas e sítios de infecção em neoplasias sólidas	29
2.3 USO DE BIOMARCADORES EM INFECCÕES BACTERIANAS.	31
2.4 PROTEÍNA C REATIVA EM TERAPIA ANTIMICROBIANA.....	33
2.4.1 Proteína C reativa na predição prognóstica e na antibioticoterapia guiada	34
2.4.2 Proteína C reativa em estados de imunossupressão	36
2.4.3 Proteína C reativa em pacientes oncológicos.....	37
3.JUSTIFICATIVA	39
4.OBJETIVOS	42
4.1 GERAL.....	42
4.2 ESPECÍFICOS.....	42
5.DESFECHOS	42
5.1 DESFECHOS PRIMÁRIOS.....	42
5.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS.....	43
6.MATERIAIS E MÉTODOS	44
6.1 DELINEAMENTO, LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO	44
6.2 GRUPOS DE ESTUDO	45

SUMÁRIO

6.3 DEFINIÇÕES.....	46
6.3.1 Definição de “Padrões de resposta da PCR à antibioticoterapia”	46
6.4 COLETA DE DADOS CLÍNICOS	47
6.5 TAMANHO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
6.6 ASPECTOS ÉTICOS	48
7.RESULTADOS (ARTIGO).....	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
ANEXO A – FATORES PREDISPONETES A INFECÇÃO EM PACIENTES COM CÂNCER.	75
ANEXO B - FATORES QUE AUMENTAM O RISCO DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM TUMORES SÓLIDOS.....	76
APÊNDICE A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	77
APÊNDICE B - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS REALIZADA NA PLATAFORMA REDCAP©.	83

APRESENTAÇÃO DO AUTOR

Meu nome é Guilherme Monteiro de Barros, formado em medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Grande entusiasta da educação médica, medicina de qualidade e comprometida com o paciente. Fiz residência em Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) e atualmente sou residente do programa de Terapia Intensiva pelo mesmo serviço. Desde o início da minha caminhada na graduação vejo com enorme satisfação o empenho dos professores e compromisso com a medicina de excelência sendo estimulado a seguir os caminhos dos meus mestres com atuação prática e acadêmica. Tive sorte e honra de encontrar meus orientadores nesse caminho e participar de um projeto nobre que visa otimização do uso de um recurso tão importante para a saúde dos seres humanos. A ideia e trabalho nesse projeto é um sonho realizado. Caminhada longa até aqui, cheio de obstáculos e percalços, só sendo possível com a ajuda de gigantes.

1. INTRODUÇÃO

Infecções bacterianas representam parte considerável das intercorrências clínicas, com grande potencial de dano ao paciente. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que cerca de um quarto das mortes ocorridas no mundo são relacionadas a infecções, com destaque para infecções respiratórias em países de baixa renda. São causas em geral preveníveis, com importante impacto na população por perda significativa de anos de vida saudável (MICHAUD *et al.*, 2009).

A abordagem clínica de um quadro infeccioso bacteriano em relação ao diagnóstico preciso, escolha apropriada de antibiótico e duração da terapia é um grande desafio na prática médica. Tamanho desafio, muitas vezes, leva a uso equivocado de antimicrobianos com consequências importantes para a saúde, como a disseminação crescente de microrganismos multirresistentes e toxicidade das principais drogas utilizadas (HOLMES *et al.*, 2011 e ROCA *et al.*, 2015). O uso de antibióticos é muito comum em meio hospitalar, com cerca de 50% dos pacientes hospitalizados recebendo curso de pelo menos um antibiótico durante a hospitalização, sendo 20 a 30% dessas prescrições consideradas inadequadas (TAMMA *et al.*, 2017).

Digno de nota, terapias antibióticas prolongadas podem associar-se à maior ocorrência de efeitos adversos, incluindo diarreia por *Clostridioides difficile*, além de maiores custos e indução de multirresistência bacteriana, um problema de saúde pública (ROCA *et al.*, 2015 e TAMMA *et al.*, 2017). Estratégias de uso racional, nesse contexto, são importantes ferramentas com intuito de otimização do uso de antimicrobianos e consequentemente redução de complicações (DANCER *et al.*, 2004 e ROCA *et al.*, 2015). Existe evidência crescente de que cursos curtos de antibioticoterapia, inclusive os menores do que sete dias, notadamente em infecções respiratórias, mas não restrito a elas, não são inferiores a cursos mais longos, estando inclusive, em alguns trabalhos associados a menor mortalidade hospitalar e menor frequência de efeitos adversos (ELIAKIM-RAZ *et al.*, 2013 e TANSARLI *et al.*, 2018;).

Recentemente em análise post hoc de estudo observacional Takahashi e colaboradores verificaram em base de dados de pacientes sépticos, notadamente em infecções comunitárias, menor mortalidade em 28 dias do grupo com tratamento inferior ou igual a sete dias quando comparado ao tratamento mais longo (TAKAHASHI *et al.*, 2022). Em ensaio clínico randomizado, Yahav D e colaboradores observaram que o tratamento antibiótico por sete dias não foi inferior ao de duas semanas em pacientes hospitalizados com bacteremia não complicada por Gram negativos. Os autores compararam os grupos em desfecho composto de

mortalidade, falência terapêutica e tempo de hospitalização (YAHAV *et al.*, 2019). Evidências adicionais, como a documentada por Chotiprasitsakul e colaboradores, sugerem que tratamentos antimicrobianos mais longos não são associados a menor mortalidade e/ou menor recidiva de infecção (CHOTIPRASITSAKUL *et al.*, 2018).

Diante de tais achados a redução da exposição desnecessária à terapia antibiótica mostra-se factível e chama a atenção como medida de saúde pública, visando a segurança do paciente e a preservação da eficácia terapêutica desses fármacos (ROCA *et al.*, 2015).

Marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) têm sido utilizados como método adjunto ao julgamento clínico e guias terapêuticos no manejo antimicrobiano, especialmente em pacientes hospitalizados (PIERRAKOS *et al.*, 2010 e POVOA *et al.*, 2012). Inúmeras evidências demonstram o benefício da terapia guiada pela PCT, o biomarcador mais extensamente estudado como ferramenta auxiliar na redução de tempo de antibioticoterapia em pacientes infectados (PRKNO *et al.*, 2013), inclusive com aparente redução da mortalidade (WIRZ *et al.*, 2018). Entretanto o custo elevado do teste faz com que a PCT seja pouco ou nada acessível em nosso meio, dificultando a implementação da terapia guiada por esse marcador em países de baixa e média renda (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Diferentemente da PCT, a PCR é um biomarcador facilmente disponível, de dosagem tecnicamente simples, bem padronizado e de baixo custo (VINCENT *et al.*, 2011 e OLIVEIRA *et al.*, 2013). Pacientes infectados que apresentam queda expressiva dos níveis séricos de PCR durante a terapia antibiótica têm melhor prognóstico do que aqueles nos quais esse marcador segue elevado (YENTIS *et al.*, 1995; POVOA *et al.* 2005 e POVOA *et al.*, 2011). Diversos estudos demonstraram benefício do uso da PCR no auxílio em manejo de infecções, especialmente em casos de sepse e infecções respiratórias (PRINS *et al.*, 2019 e VON DACH *et al.*, 2020).

Com base nesta premissa, a utilização de medidas seriadas da PCR para guiar a duração da terapia antibiótica se mostrou útil em ensaios clínicos recentes, conduzidos em pacientes críticos. Oliveira e colaboradores (OLIVEIRA *et al.*, 2013) compararam a terapia guiada pela PCT e PCR em pacientes sépticos, sugerindo que a PCR foi tão útil quanto a PCT em guiar o tempo de tratamento antimicrobiano nesta população. Em outros estudos, quedas precoces e expressivas da PCR associaram-se a resposta clínica satisfatória e permitiram reduções no tempo de tratamento antimicrobiano em população de pacientes críticos infectados, com aparente segurança (POVOA *et al.*, 2011 e VON DACH *et al.*, 2020). Borges e colaboradores

(BORGES *et al.*, 2020) em ensaio clínico randomizado verificaram que a cinética da PCR pode ajudar a identificar pacientes criticamente enfermos infectados candidatos a menor tempo de terapia mesmo em cenários de uso judicioso de antimicrobianos.

O manejo de pacientes oncológicos com infecção bacteriana, população cada vez mais frequente no ambiente hospitalar, é particularmente desafiador. Eles possuem maior predisposição a infecções, assim como a possibilidade de pior resposta ao tratamento antibiótico, resultantes do comprometimento da resposta imunológica de forma multifatorial (eg, idade, estado nutricional, comorbidades e intervenções relacionadas a doença de base). (DELGADO e GUDDATI., 2021).

Grande parcela de pacientes oncológicos infectados não apresenta síndromes clínicas infecciosas típicas. Adicionalmente, contextos não infecciosos podem se manifestar nesta população com alterações laboratoriais e com sinais e sintomas sugestivos de infecção (eg, febre e leucocitose). Pacientes pós-quimioterapia, radioterapia e em uso de imunossupressores estão particularmente predispostos às intercorrências infecciosas (ROLSTON *et al.*, 2017 e DELGADO e GUDDATI., 2021). A mortalidade é elevada, chegando à metade dos casos, seja como causa primária ou em contexto secundário (ZEMBOWER *et al.*, 2014). Essas características geram um desafio adicional na condução desses casos, uma vez que a demora em instituir terapia antibiótica em pacientes graves, especialmente com sepse e choque séptico, pode acarretar em pior prognóstico (SEYMOUR *et al.*, 2017). Contudo, o mesmo pode ocorrer com o uso indiscriminado dessas drogas (NANAYAKKARA *et al.*, 2021).

A duração ideal da terapia antibiótica em pacientes oncológicos não é bem estabelecida. Isso se deve, pelo menos em parte, à exclusão desses pacientes – especialmente aqueles com neutropenia grave ou pós-quimioterapia recente - da maioria dos estudos que compararam terapias curtas com terapias convencionais (OLIVEIRA *et al.*, 2013; YAHAV *et al.* 2019 e VON DACH *et al.*, 2020) e, apesar desta ser uma população em que o consumo de antibióticos é frequente e potencialmente excessivo (NANAYAKKARA *et al.*, 2021). Entretanto, há evidências de não inferioridade de terapias curtas em subgrupos dessa população (HADDAD *et al.*, 2018). Ainda que o início precoce do tratamento seja essencial em pacientes neutropênicos febris, estudos recentes sugerem que não há benefício em se prolongar a terapia antibiótica também nesse subgrupo (STERN *et al.*, 2019). Dessa forma, considerando a escassez de trabalhos publicados em pacientes oncológicos, a segurança e impacto das terapias antibióticas curtas em desfechos clínicos importantes, como mortalidade, ainda precisam ser mais bem estudados.

Poucos estudos observacionais que avaliaram a cinética de biomarcadores inflamatórios, assim como seu papel prognóstico na população de pacientes com doenças oncológicas foram conduzidos recentemente. El Haddad e colaboradores (HADDAD *et al.*, 2018) em uma análise *post-hoc* de estudo prospectivo observacional avaliaram os níveis da PCT em pacientes oncológicos febris com diagnóstico clínico ou microbiológico de infecção, neutropênicos febris também foram incluídos. Os pesquisadores encontraram semelhança entre desfechos de resolução da infecção e mortalidade em 30 dias entre grupos com curso curto de terapia antimicrobiana (≤ 7 dias) e curso longo (> 7 dias), especialmente dentre pacientes que obedeceram aos critérios de queda do biomarcador. Já em população específica de pacientes oncológicos com pneumonia adquirida no hospital, internados em terapia intensiva, Rabello e colaboradores (RABELLO *et al.*, 2017), em estudo observacional, demonstraram que um padrão de “boa resposta”, caracterizado por queda significativa da PCR ao longo dos primeiros seis dias de tratamento, esteve associado a menor mortalidade hospitalar.

O papel dos biomarcadores em pacientes imunossuprimidos carece de melhor investigação. Alguns estudos mostram valor prognóstico semelhante (MATSUMOTO *et al.*, 2013 e WILSON *et al.*, 2017). Em grupo de pacientes internados em terapia intensiva de um hospital oncológico. Demonstrou-se que a presença de neutropenia, por exemplo, não influenciou a cinética da PCR ao longo do tratamento da sepse, reforçando a possibilidade de utilidade clínica do biomarcador, mesmo em cenários de imunossupressão (POVOA *et al.*, 2011).

A PCR é dosada rotineiramente em pacientes oncológicos internados com intercorrências infecciosas. Entretanto, poucos estudos avaliaram possível associação da cinética desse marcador com desfechos clínicos relacionados à infecção e ao mesmo tempo com a duração da terapia antibiótica, com vistas à sua incorporação em fluxogramas de decisão sobre tempo de antibioticoterapia nessa população. Nossa hipótese é que a análise da cinética da PCR ao longo do tratamento antimicrobiano intrahospitalar em pacientes oncológicos pode auxiliar na seleção de subgrupo de indivíduos com melhor resposta ao tratamento antimicrobiano, nos quais seja possível a administração de terapias mais curtas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O PESO DE DOENÇAS INFECCIOSAS NA SAÚDE HUMANA

Estimou-se pela iniciativa “*Global Burden of disease*” (GBD) fomentada pelo “*Institute for Health Metrics and Evaluation*”, centro independente de pesquisa da universidade de Washington, e publicado pela revista “*The Lancet*”, que em 2019 as doenças infecciosas foram responsáveis por sete milhões de mortes com predomínio em regiões de baixo desenvolvimento socioeconômico e destaque para doenças respiratórias, HIV/SIDA e doenças diarreicas. Foram calculadas cerca de 364 milhões de anos de vida perdidos por morte prematura e por incapacidade em consequência de doenças infecciosas (GBD, VOS *et al.*, 2020).

A abordagem eficaz das infecções com metas na redução de mortalidade e morbidade é importante tema de saúde pública global sendo um dos objetivos de desenvolvimento sustentável propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Sua importância não pode ser desvalorizada e estudo de estratégias que otimizem o manejo de doenças infecciosas com foco em otimização de relação custo efetividade são muito bem-vindas nesse cenário (ROCA *et al.*, 2015).

2.2 INFECCÕES EM ONCOLOGIA

Nas últimas décadas muito se evoluiu nos cuidados de pacientes com câncer, com ganhos bem documentados de sobrevida. Apesar dos esforços em terapias e prevenção, a mortalidade por afecções oncológicas malignas permanece alta com possibilidade de aumento pela ampliação da expectativa de vida e população sob risco. Aproximadamente dezoito milhões de casos são diagnosticados e cerca de nove milhões de mortes ocorrem anualmente. Mortes por câncer são a principal causa de óbito em muitos países economicamente bem estabelecidos e até mesmo em países em desenvolvimento (ELHADI *et al.*, 2021).

Para que os profissionais de saúde possam oferecer assistência de mais qualidade a pacientes nessa população é necessário compreender melhor uma das principais causas de óbito: as infecções. Apesar de dados escassos estima-se que complicações infecciosas estejam associadas a mais de 50% dos óbitos, tanto em malignidades hematológicas quanto em tumores sólidos. Importante destacar que os dados epidemiológicos podem variar devido a heterogeneidade das doenças oncológicas e população estudada (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

Trabalhos que buscam estudar causas de óbito dentre pacientes com neoplasia demonstram importância das infecções. Elhadi e colaboradores em estudo observacional retrospectivo com grande base de dados avaliaram pacientes com diagnóstico de neoplasia benigna ou maligna de 1973 a 2014 nos Estados Unidos para análise epidemiológica. Os pesquisadores totalizaram mais de cento e cinquenta mil pacientes para análise de causa de morte. O estudo reforçou que as infecções são a principal causa de morbidade e mortalidade nessa população com destaque para infecções respiratórias e bacteremia (ELHADI *et al.*, 2021).

Acredita-se que pacientes oncológicos estão sob maior risco de contrair infecções de uma forma geral, principalmente bacterianas e fúngicas. Não é incomum a ocorrência de doenças virais especialmente sob a reativação de formas latentes. Parasitos também merecem menção, principalmente em áreas endêmicas. O câncer afeta o sistema imune e outros sistemas de formas variadas, tornando o paciente susceptível seja por atuação direta da célula cancerígena e seus sinalizadores celulares, seja pelos tratamentos quimioterápicos citotóxicos ou outros fatores como dieta, idade e comorbidades (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

Como fator complicador e cada vez mais atual há tendência clara de aumento de patógenos com resistência aos antibióticos e antifúngicos classicamente utilizados, acrescentando mais uma variável complexa no manejo desses pacientes e necessidade de atenção dos trabalhadores em saúde (HOLMES *et al.*, 2011 e NANAYAKKARA *et al.*, 2021).

2.2.1 Fatores de risco

Uma das possíveis explicações para incidência aumentada de complicações infecciosas em pacientes oncológicos está relacionada ao elevado número de fatores predisponentes, conforme anexos A e B. Didaticamente estes fatores são divididos em i) associados ao paciente e ii) associados ao tratamento. Importante destacar que na prática geralmente encontra-se sobreposição desses fatores (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

Dentre os fatores associados ao hospedeiro destacam-se deficiências do sistema imune nas respostas inata e adaptativa.

2.2.2 Fatores associados ao paciente

Disfunção da resposta imune inata

A resposta inata, não antígeno específica, compreende mecanismos de defesa iniciais e inespecíficos. Barreiras anatômicas naturais como a pele e mucosas formam camadas protetoras que naturalmente impedem a entrada de agentes infecciosos. Além da barreira física, participam outros fatores de proteção como descamação da pele, movimento ciliar, produção de lágrimas, saliva e muco atuam em sinergia. Compostos como ácidos graxos, lisozimas, fosfolipase. dentre outros constituintes de secreções humanas atuam inibindo crescimento principalmente bacteriano. Adicionalmente há existência de microbiota colonizante não patogênica que compete com organismos patogênicos (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

Em pacientes com câncer essas barreiras estão comprometidas de diversas formas. Há invasão tecidual direta pelas células cancerígenas, obstruções mecânicas e disfunções celulares relacionadas a radioterapia e quimioterapia citotóxica. Nota-se aumento de infecções de pele em pacientes portadores de neoplasia da pele, abscessos e bacteremia em pacientes com comprometimento de mucosas como em tumores da cavidade oral e trato gastrointestinal (SAFDAR *et al.*, 2011).

Também estão presentes alterações nos componentes humorais do sistema imune inato que predis põem a infecções. Disfunção no sistema do complemento prejudicam a opsonização e atividade lítica fundamentais para resposta contra bactérias. Também ocorrem alterações em sistema de coagulação, produção de lactoferrina, transferrina, lisozima, interleucina-1, interferon, dentre outros (SAFDAR *et al.*, 2011).

Uma vez comprometida as barreiras físicas e humorais, a resposta celular inata ganha força com proposta de resposta rápida e mediação com resposta adaptativa. Macrófagos, células dendríticas, mastócitos, células “natural killer” e granulócitos são importantes peças dessa resposta. Com destaque um subtipo de granulócito, o neutrófilo, é a célula mais importante nessa etapa contra infecção bacteriana. São recrutados no local da infecção e participam da fagocitose e destruição intracelular de patógenos (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

Neutropenia

A neutropenia é um achado comum nos pacientes oncológicos, geralmente definida como contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 1000 células por milímetro cúbico. Primariamente é mais encontrada em pacientes com neoplasia hematológica como leucemias agudas ou linfoma não Hodgkin e raramente em neoplasias sólidas que podem infiltrar tecido hematopoiético. Secundariamente, tratamentos mielossupressivos podem causar neutropenia, sendo esta a causa mais comum em pacientes portadores de neoplasias sólidas (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

A contagem absoluta e intensidade da queda de neutrófilos, bem como tendência e duração da neutropenia são importantes fatores de risco para infecções. Em metanálise sobre influência da neutropenia Georges e colaboradores verificaram que esta era um fator independente associado a pior prognóstico em doentes oncológicos críticos (GEORGES *et al.*, 2018).

Disfunção da resposta imune adaptativa

A resposta imune adaptativa é antígeno específica, possui memória imunológica e requer mais tempo para desenvolvimento. Seu componente humoral é notadamente mediado pelos linfócitos B maduros e produção de imunoglobulinas. Dentre as inúmeras funções das imunoglobulinas, destaca-se a neutralização e opsonização de bactérias facilitando a fagocitose. Infecções por bactérias capsuladas como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* são facilitadas por falhas na resposta humoral. Já a resposta celular é mediada principalmente pelos linfócitos T (ZORINA *et al.*, 2015).

A doença de Hodgkin e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana são protótipos de enfermidade associada à disfunção celular, com maior predisposição a infecções. Tal disfunção também ocorre na maioria dos cânceres incluindo as neoplasias sólidas. Adicionalmente, irradiação e medicamentos usualmente utilizados no tratamento específico desses tumores, como azatioprina, ciclosporina e corticosteróides também contribuem para imunodeficiência celular (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

Progressão da doença

O risco de infecções está aumentado na população oncológica não só pela disfunção do sistema imune, mas também disfunções de órgãos por invasão tumoral, obstrução mecânica e ressecção cirúrgica. Como exemplo, podemos citar a esplenectomia funcional ou cirúrgica mais frequente em neoplasias hematológicas. O baço exerce papel central na resposta imune celular sendo considerado o maior órgão reticuloendotelial humano. Neoplasias do sistema nervoso central primárias ou metastáticas estão associadas a infecções. Nesses casos são encontradas alterações de reflexos de proteção de vias aéreas aumentando o risco de pneumonia, alterações da micção e deambulação que contribuem para infecções do trato urinário, além de lesões por pressão que predis põem a infecções de partes moles (SAFDAR *et al.*, 2011).

Pacientes com neoplasia pulmonar estão particularmente mais susceptíveis a infecções pelo mal funcionamento do clareamento mucociliar e retenção de secreções. Neoplasias que causam obstruções biliares, urinárias e vasculares também favorecem a formação de coleções e proliferação bacteriana. Geralmente seu tratamento é ineficaz se não abordada a obstrução simultaneamente (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

Doença crônicas associadas

Risco aumentado de infecções também foi notado em certos grupos de pacientes em relação a doenças de base. Pacientes oncológicos diabéticos possuem não só aumentadas as chances de intercorrências infecciosas com destaque para as fúngicas (eg. candidíase e mucormicose), como menor sobrevida e maiores taxas de mortalidade (BARONE *et al.*, 2008). Obesidade também parece estar relacionada com complicações infecciosas principalmente pós-operatórias.

Nutrição

O quadro nutricional possui impacto importante sobre o prognóstico em oncologia e perda de peso significativa, definida como perda de pelo menos 10% do peso em 6 meses e desnutrição são achados comuns. Aproximadamente 60% dos pacientes com câncer de pulmão e 80% dos pacientes com câncer do trato gastrointestinal possuem perda de peso significativa. Muitas condições estão envolvidas como anorexia, náusea, vômitos, constipação, mucosite, disfagia, dor, depressão etc. A caquexia relacionada ao câncer está diretamente relacionada ao

mecanismo de morte em 20 a 40% dos casos, sendo um processo complexo de catabolismo persistente mediado por produção de citocinas pró-inflamatórias (ZORINA *et al.*, 2015).

As deficiências nutricionais estão associadas ao risco aumentado de infecções, uso de antimicrobianos, tempo de internação e mortalidade. Devido sua importância e prevalência nessa população, vigilância, detecção precoce e manejo são essenciais para abordagem do paciente (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

2.2.3 Fatores associados ao tratamento

Geralmente estão relacionados a intervenções comumente realizadas no manejo dos pacientes, entretanto não estão isentas de complicações. Algumas cirurgias aumentam os riscos quando são feitas nas regiões maxilofacial, pélvica ou no trato gastrointestinal. A incidência de infecções pós-operatórias é aparentemente maior em grupos de pacientes oncológicos quando comparados a pacientes não oncológicos. A extensão da cirurgia parece ser um dos principais determinantes sendo as maiores intervenções mais associadas a risco de infecção o que tem diminuído com a inserção de procedimentos minimamente invasivos (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

Radioterapia

A irradiação parece levar à redução substancial da função celular imune por meses a anos e, em alguns casos, à supressão medular. Também podem ser mencionados dano tecidual direto e obstruções por estenoses inflamatórias. Encontra-se também na literatura associação de infecções oportunistas como pneumocistose e aspergilose em pacientes submetidos a radioterapia (ZORINA *et al.*, 2015).

Terapias imunossupressoras

A quimioterapia é o principal exemplo de terapia com potencial imunossupressor e aumenta o risco de infecções por atuar em diferentes componentes da defesa contra infecções. Muitos compostos causam lesões nas barreiras anatômicas do corpo. Particularmente lesões da mucosa gastrointestinal e pele permitem invasões de patógenos. Alguns agentes quimioterápicos têm

potencial de causar irritação da rede venosa, flebite e bacteremia, enquanto outros levam à maior supressão da medula óssea e à inibição de quimiotaxia de neutrófilos. A associação com corticosteroides aumenta a disfunção da resposta celular. Vale a menção de uso crescente de anticorpos monoclonais como estratégia terapêutica. Essa modalidade também pode predispor à infecções de forma variada, inclusive por mielossupressão (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

Uso de antibióticos

O uso recorrente e prolongado de antibióticos causa mudanças consideráveis na microbiota humana fisiológica. Em condições normais a microbiota intestinal humana exerce papel fundamental na homeostase competindo com bactérias patogênicas por espaço e nutrientes impedindo sua colonização e infecção. Um importante exemplo é a incidência aumentada de colonização e infecção por *C. difficile* em pacientes com uso recente ou em curso de antibióticos (ZORINA *et al.*, 2015).

Outro tópico importante do uso de antibióticos está relacionado à pressão seletiva exercida em favor de cepas resistentes. Dose e duração estão relacionadas à emergência de resistência complicando a abordagem terapêutica individual e ampliando um problema de saúde para toda a comunidade. Os antibióticos são essenciais em muitas situações clínicas e o seu uso racional deve ser fortemente encorajado, haja vista as consequências deletérias de seu uso inadequado. Ações que promovam seu uso judicioso e não mais do que necessário são fundamentais para a permanência da classe como opção terapêutica (HOLMES *et al.*, 2011 e NANAYAKKARA *et al.*, 2021).

Procedimentos invasivos

Pacientes oncológicos estão sujeitos a muitos procedimentos invasivos seja com finalidade diagnóstica ou terapêutica. Biopsias, aspirações de medula óssea, endoscopia, cateteres venosos e urinários são exemplos. Tais procedimentos quebram importantes barreiras de defesa aumentando risco de infecções. Em pacientes críticos o uso de cateter venoso central frequentemente é necessário sendo que alguns quimioterápicos também necessitam de vasos profundos para infusão. Complicações são bem documentadas na literatura e esforços para sua redução passam por técnica de inserção adequada e uso por menor tempo possível. Alguns sítios

estão mais classicamente associados a infecção como o femoral e devem ser evitados (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

2.2.4 Principais infecções bacterianas em oncologia

Infecções são mais comuns em pacientes com neoplasias hematológicas quando comparado a pacientes com neoplasias sólidas, e geralmente também apresentam maior espectro de gravidade devido a cursos mais intensos e prolongados de mielossupressão. Entretanto, como as neoplasias sólidas são muito mais frequentes chegando a corresponder a noventa por cento dos tumores, complicações infecciosas se tornam numericamente muito presentes em centro de referência (ZORINA *et al.*, 2015).

Em um grande estudo observacional retrospectivo Elhadi e colaboradores analisaram do ponto de vista etiológico mais de 150 mil óbitos por infecção em pacientes com neoplasia. Pneumonia foi uma causa comum em todos os grupos de pacientes e associou-se com alto risco de morbidade e mortalidade, chegando a ser a causa de 10% de todas as admissões na população de estudo. Especial atenção para pacientes com neoplasia hematológica, cujo risco de pneumonia excede 30% durante o tratamento.

Neutropenia febril também foi notada com grande destaque no estudo. Geralmente associada à gravidade e a infecções ameaçadoras à vida. A mortalidade pode chegar a 50% em casos de sepse, mais frequente em pacientes portadores de neoplasias hematológicas. Os autores destacaram a possibilidade de ausência de sinais claros de síndrome inflamatória da sepse nesse grupo e a necessidade de avaliação detalhada dos casos suspeitos (ELHADI *et al.*, 2021).

Também são comuns infecções entre as principais neoplasias sólidas. Destacam-se o câncer de pulmão, mama, colorretal, bexiga e útero. Os focos mais comuns são o pulmonar, pele e subcutâneo, acessos vasculares, focos abdominais profundos e neutropenia febril, este último com menor incidência em comparação às neoplasias hematológicas, mas também presente nesse grupo. Outra complicação infecciosa que pode ser encontrada nesse grupo são infecções operatórias (ZORINA *et al.*, 2015).

Os agentes etiológicos mais envolvidos nas infecções em pacientes oncológicos são bactérias Gram negativas entéricas, em especial atenção para crescente achado de cepas resistentes. Um exemplo corriqueiro é a *Pseudomonas aeruginosa* e microrganismos produtores

de betalactamase de espectro estendido (ESBL). Dentre os Gram positivos destacam os estafilococos coagulase negativos, e entre cepas resistentes, o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e o enterococo resistente à vancomicina (VRE) (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

2.2.5 Principais síndromes infecciosas e sítios de infecção em neoplasias sólidas

Apesar das primeiras serem muito mais comuns, infecções em neoplasias sólidas não são tão bem estudadas quanto infecções em neoplasias hematológicas. Os focos de ocorrência dependem da localização e tamanho do tumor e/ou local de dispositivo. Sítio cirúrgico, frequentemente envolvido no manejo de tumores sólidos, assim como sítio e intensidade de radioterapia também influenciam (ROLSTON *et al.*, 2017).

Infecções de corrente sanguínea

Um das principais infecções relacionada à assistência de saúde em oncologia é a infecção de corrente sanguínea. Geralmente é associada a cateteres venosos profundos, quadros graves de mucosite oral e colite. Infecções de correntes sanguíneas são mais comuns quando pacientes desenvolvem episódios de neutropenia ao longo do tratamento. Existe incidência crescente de bactérias Gram negativas nesse cenário. *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* e *Pseudomonas aeruginosa* se destacam. Bacilos Gram negativos não fermentadores estão emergindo em significância, sendo *Acinetobacter spp* e *Stenotrophomonas maltophilia* exemplos frequentemente associados a padrões de multirresistência. Dentre os Gram positivos se destacam espécies de *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*. É frequente o achado de cepas de *Staphylococcus* coagulase negativo ou de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Os enterococos podem ser resistentes à vancomicina em até 20% dos casos, mas esta proporção varia com a série estudada e com a espécie (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

Pneumonia pós-obstrutiva

É reconhecida como infecção pulmonar causada por obstrução bronquial. Em muitos casos de neoplasia pulmonar primária ou secundária há infiltração e obstrução das vias aéreas não sendo raro um primodiagnóstico oncológico através de investigação de quadro infeccioso.

Sintomas como febre, tosse produtiva, hemoptise e perda de peso são comuns. Frequentemente são necessários procedimentos invasivos para diagnóstico e amostra para definição etiológica. Esta pode ser polimicrobiana, mas destacam-se Gram positivos, como *Streptococcus sp*, *Staphylococcus sp* e Gram negativos, como *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa*. (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

A abordagem costuma ser desafiadora nesses casos. Com frequência a resposta ao tratamento é lenta e a ineficiência de controle do foco gera infecções recorrentes e não resolutivas. Complicações como abscessos, sangramento e formação de fístulas fazem parte da história natural da infecção. As infecções dificultam o seguimento de terapia específica para o tumor, fundamental para a resolução do quadro obstrutivo gerando ciclo vicioso, geralmente com prognóstico reservado (ZORINA *et al.*, 2015).

Infecções associadas ao câncer de mama

O câncer de mama é a principal neoplasia que acomete mulheres e existe tendência de aumento em frequência. Na proposta de tratamento dessas pacientes a abordagem cirúrgica é muito frequente, com diferentes níveis de retirada de tecido mamário e linfóide, bem como propostas de reconstrução. Tais intervenções estão associadas a infecções em taxas variadas. Bactérias Gram positivas são líderes nesse tipo de infecção com especial atenção para os estafilococos. Gram negativos são raros, mas podem ocorrer principalmente em ambiente hospitalar (ROLSTON *et al.*, 2017).

Infecções hepatobiliares

As infecções hepatobiliares são em grande parte associadas à obstrução do trato biliar por neoplasias hepatobiliares e/ou pancreáticas, com consequente colangite ou, menos frequentemente, abscessos hepáticos. De forma semelhante à pneumonia pós-obstrutiva esta pode ser a primeira manifestação da doença neoplásica. A maioria das infecções é polimicrobiana, com destaque para bacilos Gram negativos entéricos, enterococos e anaeróbios. A abordagem terapêutica requer, na maioria das vezes, drenagem das vias biliares além de antibioticoterapia de amplo espectro (ROLSTON *et al.*, 2017).

Infecções do trato gastrointestinal

Local comum de infecções em pacientes com neoplasia sólida. Algumas das síndromes infecciosas mais descritas são perfuração intestinal com peritonite e formação de abscessos, colite associada ao *C. difficile* e enterocolite do neutrôpenico (tiflíte). Apesar de mais comum em pacientes com leucemia aguda recebendo quimioterapia mielossupressiva, também pode ocorrer em paciente com neoplasia sólida em certos regimes de quimioterapia, especialmente envolvendo os taxanos (ROLSTON *et al.*, 2017). Tiflíte possui achados clínicos e laboratoriais inespecíficos e o diagnóstico geralmente requer exame de imagem com presença de espessamento da parede intestinal. O tratamento, além da antibioticoterapia, tende a ser suportivo.

Fatores de risco para colite por *C. difficile* envolvem uso de antibióticos, bloqueadores de bomba de prótons e H₂, quimioterapia e hospitalização prévia (ZEMBOWER *et al.*, 2014).

Infecções urinárias complicadas

Uropatia obstrutiva é comum em pacientes com tumores sólidos. A estase urinária resultante geralmente se torna colonizada e pode progredir para infecção complicada do trato urinário e sepse. As obstruções, unilaterais e mais raramente bilaterais, estão relacionadas a tumores avançados do retroperitônio e pelve. Descompressão imediata é necessária e paradoxalmente o uso de dispositivos para descompressão está associado a maior risco de pielonefrite. Bactérias mais envolvidos incluem *Staphylococcus spp*, *Enterococcus spp*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* e *Klebsiella spp*, frequentemente com formas de resistência aumentadas (ROLSTON *et al.*, 2017).

2.3 USO DE BIOMARCADORES EM INFECÇÕES BACTERIANAS.

Diagnóstico e seguimento de tratamento de pacientes com infecção são desafios diários na prática médica. Sabe-se que, apesar de constante evolução, a avaliação clínica, laboratorial e através de exames de imagem possuem limitações quanto à acurácia diagnóstica e predição de resposta ao tratamento. Partindo-se da intenção de boas práticas (*best practice*) em uso de antibióticos, é essencial que seu uso seja feito de forma racional e sustentável e através de

programas de controle (“*stewardship*”), haja vista que o uso inapropriado traz possíveis complicações ao paciente e serviço de saúde, com especial atenção para pressão seletiva de bactérias multirresistentes (NANAYAKKARA *et al.*, 2021)

Dessa maneira, estratégias que visam otimizar o uso de antimicrobianos, principalmente na redução do tempo de tratamento, ganharam muito destaque e expectativa da comunidade científica ao longo das últimas décadas. A prática de uso racional de antibióticos envolve vários aspectos, dentre eles o uso de ferramentas para auxiliar nas decisões de início e duração dos tratamentos, quando estes são iniciados. Até o momento carece-se de ferramenta ideal e permanecem dúvidas, sendo pouco provável a existência de uma ferramenta “*gold standard*”, dada a complexidade do problema (NORA *et al.*, 2017 e POVOA *et al.*, 2012).

Neste contexto, uma das ferramentas mais estudadas nas últimas décadas são os biomarcadores. Em infecções, patógenos e seus antígenos estimulam uma miríade de mediadores inflamatórios que orquestram a defesa do hospedeiro. Sejam precursores, estruturas intactas ou produtos de degradação, essas substâncias ganham a circulação sistêmica e assim podem ser mensuradas. Dessa forma um marcador ideal mensuraria a extensão, gravidade e tempo em que a agressão estaria em curso. Várias são suas propostas de atuação compreendendo marcadores diagnósticos, prognósticos e monitorização de resposta clínica. O biomarcador ideal também deve ser custo efetivo. Sua mensuração deve ser rápida, acurada, reprodutível, não invasiva e de boa disponibilidade (VINCENT *et al.*, 2011; BORGES *et al.*, 2019).

Dentre os marcadores estudados, destacam-se a procalcitonina (PCT) e a proteína C reativa (PCR). Muitos trabalhos já evidenciaram boa correlação desses marcadores com diagnóstico, prognóstico e seguimento terapêutico em quadros infecciosos (PÓVOA *et al.*, 2011; RABELLO *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2013 e BORGES *et al.*, 2019). Especial atenção tem sido dada ao uso desses biomarcadores como ferramenta de seguimento da resposta à terapia anti-infecciosa. Ainda que as evidências venham se acumulando nos últimos anos, grande parte dos tratamentos possuem tempo arbitrário de uso de antibióticos e uma proposta de manejo mais individualizado é bastante desejável (ROCA *et al.*, 2015).

A PCT é o marcador mais bem estudado com intuito de guia para terapia antibiótica em infecções críticas bacterianas. Seus níveis séricos se elevam em três a quadro horas do início do estresse infeccioso, com pico entre seis e 24 horas e meia vida de 22 a 35 horas. Uma das suas vantagens é não sofrer alterações de terapias com efeito anti-inflamatório, usadas

frequentemente na abordagem de infecções graves, como corticosteroides. Além disso, a PCT é relativamente específica para contextos de infecção bacteriana, o que torna atraente o seu papel como marcador diagnóstico e prognóstico em infecções por estes agentes (DE JONG *et al.*, 2016 e VAN DER DOES *et al.*, 2016). No que concerne ao seguimento da resposta à terapia antibiótica, a PCT tem se mostrado capaz de reduzir o tempo de uso inadequado de antibióticos com segurança (BOUADMA *et al.*, 2017). Revisões sistemáticas e metanálises têm demonstrado que o uso da PCT como guia terapêutico e a consequente redução do tempo de exposição à antibioticoterapia, notadamente em doentes críticos infectados, pode estar relacionado à redução de mortalidade (DE JONG *et al.*, 2016 e WIRZ *et al.*, 2018).

A proteína C reativa (PCR) é outro biomarcador muito utilizado na prática médica com fins semelhantes aos da PCT. De forma geral os estudos sugerem melhor acurácia diagnóstica da PCT como marcador de quadros infecciosos, entretanto tal achado não é unânime na literatura (POVOA *et al.*, 2012).

A PCR é um marcador inflamatório utilizado há décadas na prática clínica e possui como vantagens seu baixo custo, resultados consistentes em diferentes populações e maior disponibilidade principalmente em áreas carentes de infraestrutura em saúde (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

2.4 PROTEÍNA C REATIVA EM TERAPIA ANTIMICROBIANA

A PCR foi a primeira proteína de fase aguda a ser descrita. Foi descrita inicialmente por Tillet e Francis ao perceberem que o soro de indivíduos com pneumonia precipitava substância derivada do polissacarídeo C de *S. pneumoniae*. A intensidade da reação era alta na fase aguda e diminuía com a fase de convalescência e recuperação, sugerindo possível marcador (TILLET *et al.*, 1930).

Atualmente sabe-se que a PCR é uma proteína das famílias das pentraxinas sintetizadas principalmente pelos hepatócitos em resposta à produção de citocinas com destaque para a interleucina 6 (IL-6). O clareamento plasmático é similar e constante entre indivíduos saudáveis e não saudáveis, sendo sua síntese fator predominante na concentração plasmática. Há correlação proporcional à agressão inflamatória. A concentração mediana em pessoas saudáveis é de 0,8mg/mL e podem aumentar em cerca de dez mil vezes em quadros inflamatórios agudos. Sua função fisiológica ainda é tema de debate, mas acredita-se que desempenhe papel

fundamental na sinalização de estados anti-inflamatórios e pró-inflamatórios na defesa do hospedeiro (THOMPSON *et al.*, 1999 e RAITAKARI *et al.*, 2005). Estudos *in vivo* de camundongos com PCR transgênica demonstraram menor mortalidade quando infectados e comparados a grupo controle (SZALAI *et al.*, 2000).

As características mencionadas a tornaram útil como biomarcador de quadro inflamatórios e infecção. Seu uso tem potencial para auxiliar o médico assistente no diagnóstico, estimativa de gravidade da doença, prognóstico da doença e terapia guiada, inclusive de quadros inflamatórios não infecciosos (PIERRAKOS *et al.*, 2010 e VINCENT *et al.*, 2011).

2.4.1 Proteína C reativa na predição prognóstica e na antibioticoterapia guiada

A duração ótima de tratamento antimicrobiano em resposta à intercorrência infecciosa é assunto de interesse na comunidade médica. O tema carece de estudos clínicos e muitos cursos de antibióticos possuem tempo arbitrário. O uso de biomarcadores nesse cenário, associado ao julgamento clínico, potencialmente permite otimização desse tempo, economia, perenidade de recursos e redução de pressão seletiva de bactérias. Sabe-se que antibióticos são recursos não renováveis (BORGES *et al.*, 2020 e VINCENT *et al.*, 2011).

O racional para uso da PCR como guia da terapia antibiótica é sustentado pela sua cinética como biomarcador. Com a resolução do insulto infeccioso há tendência de queda dos níveis séricos, podendo sinalizar janela de intervenção para retirada de suporte desnecessário, inclusive de antibióticos, que a partir daquele ponto não seriam mais terapêuticos e se mantidos, contribuiriam para efeitos adversos e pressão seletiva de bactérias multirresistentes. A associação da queda dos níveis séricos de PCR e tratamento antibiótico adequado é constante em estudos e ensaios sobre o tema (SELIGMAN *et al.*, 2006; SCHIMIT *et al.*, 2008; POVOA *et al.*, 2011; RABELLO *et al.*, 2017 e VON DACH *et al.*, 2020).

Em estudo clássico, Yentis e colaboradores, em análise retrospectiva de pacientes sépticos, verificaram que uma queda de pelo menos 25% da PCR em relação ao dia anterior sinalizou bom prognóstico da intercorrência infecciosa e sinais de resolução do quadro séptico com sensibilidade de 97% e especificidade de 95%. (YENTIS *et al.*, 1995).

Em estudo similar, em população neonatal, Ehl e colaboradores elaboraram protocolo de interrupção de antibióticos baseado em cinética da PCR. O tratamento era interrompido quando

os níveis séricos do biomarcador diminuía para 10mg/mL. Estes níveis, no referido estudo, identificaram corretamente 120 dos 121 neonatos que não necessitavam mais de antibióticos. Resultado semelhante foi obtido por Bomela e colaboradores em mesma população alvo (EHL *et al.*, 1997 e BOMELA *et al.*, 2000).

Em população de doentes críticos adultos, Schmit e Vincent, em estudo observacional, multicêntrico e prospectivo, analisaram o comportamento da PCR em pacientes sépticos nas primeiras 48 horas de tratamento antimicrobiano empírico. Os autores verificaram que as concentrações de PCR declinavam mais rápido e intensamente no grupo respondedor ao tratamento antimicrobiano. No estudo, um aumento de pelo menos 2,2mg/dL do biomarcador nas primeiras 48h identificou pacientes com resposta ruim ao tratamento com sensibilidade de 77% e especificidade de 67% (SCHMIT *et al.*, 2008). Em coorte prospectiva também de pacientes críticos, Lisboa e colaboradores estudaram papel da PCR em seguimento de pacientes com pneumonia associada a ventilação mecânica. Em grupo de pacientes com tratamento considerado adequado e respondedor os valores séricos de PCR foram significativamente mais baixos após 96h em relação ao grupo de resposta inadequada ao tratamento. Uma razão de 0,8 em relação a PCR inicial em 96h de tratamento identificou pacientes com terapia apropriada com sensibilidade de 77% e especificidade de 87% (LISBOA *et al.*, 2008).

Povoa e colaboradores, em estudo prospectivo e multicêntrico, envolvendo 891 pacientes com sepse comunitária, avaliaram o comportamento da PCR e evolução clínica durante curso de tratamento antimicrobiano. Três grupos foram estudados: grupo de resposta rápida do biomarcador, caracterizado por valor de PCR do 5º dia de tratamento menor que 40% do valor inicial; grupo de resposta lenta com valor entre 40% e 80%; e grupo de não resposta, com valor maior que 80% no 5º dia. Nos pacientes sobreviventes a PCR mostrou queda considerável e valor significativamente menor em comparação com o grupo não respondedor. A identificação de um paciente não respondedor demonstrou probabilidade de óbito três vezes maior em ambiente de terapia intensiva (POVOA *et al.*, 2011).

Em estudo conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e Hospital Risoleta Tolentino Neves, ambos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Oliveira e colaboradores compararam em pacientes críticos com sepse uso da PCT *versus* PCR. A comparação tinha como foco o uso dos biomarcadores como guia da terapia antibiótica. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, um com cada biomarcador, e a terapia antimicrobiana era descontinuada baseada em protocolos de queda pré-definidos. Os

pesquisadores tinham hipótese de que a PCR era tão útil quanto a PCT para guiar a terapia, o que foi confirmado (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Observação interessante sobre estudos com biomarcadores está relacionada ao grupo controle. Teria o tratamento com auxílio do biomarcador papel na otimização do tempo de antibióticos quando comparado ao julgamento clínico baseado nas melhores práticas de manejo de antibioticoterapia (*best practice*)? Borges e colaboradores em ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes críticos com infecção propuseram estudo de protocolo para interrupção de antibióticos baseado em PCR nesse cenário. O uso do biomarcador permitiu menor exposição aos antibióticos em pacientes com primeiro episódio infeccioso mesmo quando comparado ao grupo cujo uso de antibióticos era judicioso e baseado nas melhores evidências (BORGES *et al.*, 2020).

2.4.2 Proteína C reativa em estados de imunossupressão

Como muitos biomarcadores são reagentes de fase aguda em estados inflamatórios, é plausível questionar-se sobre a utilidade dessas moléculas como biomarcadores no contexto de imunossupressão. Considerando as hipóteses de hiporreatividade inflamatória, alterações de produção e de depuração em estados de imunossupressão, os biomarcadores poderiam não refletir as informações diagnósticas, prognósticas e de seguimento terapêutico necessárias para utilização em população imunossuprimida (KULKARNI, 2013). Dessa forma, é comum que grupos clássicos de pacientes imunossuprimidos como o de neutropênicos, pacientes oncológicos em tratamento e portadores de imunodeficiências primárias e adquiridas sejam excluídos de ensaios clínicos e coortes sobre o tema. Na realidade, os estudos de otimização do tratamento antimicrobiano nessas populações deveriam ser prioridade, uma vez que estão expostas a maior risco de infecções, morbidade e mortalidade (ZORINA *et al.*, 2015).

Nesse sentido, em estudo observacional retrospectivo, Menon e colaboradores estudaram o papel da PCR como indicador de resposta inflamatória bacteriana em 94 pacientes imunossuprimidos adultos, incluindo portadores de neoplasias hematológicas e sólidas. Os participantes foram divididos em dois grupos, síndrome infecciosa bacteriana e não bacteriana. As concentrações de PCR eram maiores nos grupos com infecção bacteriana com acurácia diagnóstica de 87% (MENON *et al.*, 2015). Em desenho semelhante em população pediátrica, Gronn e colaboradores estudaram a PCR em pacientes portadores de neoplasias hematológicas

e sólidas em diversos cenários incluindo infecções, ausência de infecções e quimioterapia. Os autores não evidenciaram aumentos significativos em situações sem evidência de infecção bacteriana (GRONN *et al.*, 1985).

Em revisão sistemática sobre uso da PCR como marcador de infecção bacteriana em pacientes críticos imunocomprometidos, de Oliveira e colaboradores incluíram 1418 pacientes adultos. As situações de imunossupressão incluídas na revisão foram síndrome da imunodeficiência humana adquirida, infecções por tuberculose, cirróticos, transplantados e usuários crônicos de corticosteroides. A PCR se mostrou ferramenta razoavelmente útil com sensibilidade de 69% e especificidade de 76% para o diagnóstico de infecções bacterianas., acurácia semelhante àquela vista em populações imunocompetentes (DE OLIVEIRA *et al.*,2017).

2.4.3 Proteína C reativa em pacientes oncológicos

Assim como outros grupos considerados imunocomprometidos, o comportamento dos biomarcadores em pacientes com doença oncológica ativa é estudado em menor escala, e é natural a existência de dúvidas em relação ao seu papel no manejo de infecções nessa população. Entretanto, aprofundando-se na pouca evidência disponível, encontram-se trabalhos que suportam o uso da PCR em situações de disfunção da imunidade como, por exemplo, neutropenia febril, para ajuda na tomada de decisão em relação ao diagnóstico e efetividade do tratamento (KETEMA *et al.*, 2016 e WILSON *et al.*, 2018). Com destaque, em pacientes críticos, a cinética da PCR parece não ser influenciada por episódio de neutropenia (POVOA *et al.*, 2011)

Rabello e colaboradores, em coorte prospectiva de pacientes críticos com câncer, estudaram a cinética da PCR em resposta a curso de tratamento antibiótico de pneumonia associada à assistência de saúde. A população do estudo era composta de 87 pacientes com neoplasia sólida e 42 com neoplasias hematológicas. Neutropenia foi encontrada em 17 pacientes. Os pacientes foram classificados de acordo com a cinética da PCR em respondedores rápidos (queda PCR para 0,4 do valor da admissão no D4 de tratamento), sem resposta (persistência de valores acima de 0,8 da admissão), lenta (entre 0,4 e 0,8 do valor inicial no D4) e bifásica (resposta inicial com incremento secundário). Os autores verificaram que entre os sobreviventes as cinéticas de resposta rápida foram observadas com frequência

significativamente maior que no grupo de não sobreviventes. A resposta rápida foi associada a menor mortalidade (RABELLO *et al.*, 2017).

3. JUSTIFICATIVA

Os antibióticos são elementos-chave do arsenal terapêutico em saúde. Estima-se sua utilização em cerca de 50% das hospitalizações e centenas de milhões de prescrições ambulatoriais anualmente. Uma característica única desta classe farmacológica, e muitas vezes esquecido por seus prescritores, é o amplo impacto ecológico do uso do medicamento. Os antibióticos atuam não só em quem os recebe, mas também em futuros receptores e em indivíduos que podem ser eventualmente infectados por bactérias multirresistentes, mediante infecções cruzadas provenientes daqueles que usaram antibióticos (CDC., 2013).

Mesmo sendo declarada como problema de saúde pública global, muito há de se fazer em relação ao problema crescente de resistência aos antibióticos. Mesmo com surgimento de novas classes de antimicrobianos nas últimas décadas, há resposta rápida de novas cepas produtoras de mecanismos de resistência variados. Atualmente poucas opções de tratamento envolvendo novos mecanismos de ação estão em estudos avançados para prática clínica, e o arsenal terapêutico antibiótico diminui com o tempo (CDC., 2013).

À medida que o problema envolvendo resistência aos antibióticos se expande, a abordagem de infecções muito frequentes e relativamente simples, como as pulmonares, tem se tornando desafiadora. Segundo a OMS os tratamentos têm ficado mais custosos para população e para os serviços de saúde, tanto pelo custo do medicamento em si quanto pelo tempo prolongado de utilização (OMS., 2020).

Uso inadequado de antibióticos leva a aumento de morbidade e mortalidade. Estima-se que em 2050, 10 milhões de mortes estarão relacionadas à infecções por bactérias multirresistentes no mundo. Os números são comparáveis aos das neoplasias malignas, com custo global acumulado de 100 trilhões de dólares (O'NEILL., 2016).

Dessa forma, fica cada vez mais claro que esforços devem ser direcionados a otimização do uso dos antibióticos, para preservação de seu papel na luta contra infecções bacterianas.

A procura por ferramentas com sensibilidade e especificidade suficientes para auxiliar o médico no uso racional de antimicrobianos é um importante campo de pesquisa na clínica médica e infectologia. Os biomarcadores podem representar importante auxílio na tomada de decisões que envolvem o diagnóstico, duração de tratamento e prognóstico, levando a um

melhor manejo da antibioticoterapia e a prescrição mais racional de antimicrobianos (KYRIAZOPOULOU *et al.*,2022).

Especialmente em população de pacientes imunocomprometidos, o desafio se torna maior. Em muitos casos, a despeito de evidências frágeis de infecção, a condição de base e a potencial gravidade relacionada demandam uso empírico – por vezes desnecessário - de antimicrobianos de amplo espectro nessa população, exposição que pode ser agravada pela insegurança acerca do momento adequado de suspensão. Pouco se sabe sobre a real utilidade dos biomarcadores nesse cenário, visto serem escassos os estudos nessa população (SAFDAR *et al.*, 2011). Entretanto, a literatura existente não permite inferir que os biomarcadores não sejam aplicáveis nestes cenários, o que justifica a condução de novos estudos que permitam melhorar a qualidade do uso de antimicrobianos nesta população de pacientes. E isso inclui os portadores de doenças oncológicas.

Programas de estratégias para promoção de uso racional de antibióticos (“*stewardship*”) reconhecem que essas drogas são essenciais no cuidado de pacientes com infecção, mas que seu uso inadequado está associado a desfechos desfavoráveis como tempo de internação mais longo, toxicidade, emergência de bactérias multirresistentes, aumento de custos e pior prognóstico. O uso dos biomarcadores nesse cenário não deve ser visto como solução definitiva para distinguir pacientes que se beneficiarão de tratamento antimicrobiano ou não, especialmente naqueles com elevada probabilidade clínica de infecção ou gravemente enfermos, mas sim como ferramentas potencialmente úteis para tornar a utilização desses fármacos mais racional e objetiva (KYRIAZOPOULOU *et al.*,2022).

Existe evidência contundente de que estratégias de tratamento baseadas em biomarcadores associam-se à redução de uso de antimicrobianos, sem aumento dos riscos de recidivas infecciosas ou de morte. Novos ensaios clínicos sobre o tema são desejáveis, particularmente em populações de pacientes imunocomprometidos, que se beneficiam especialmente da abordagem adequada da infecção, dado o elevado risco e gravidade dos episódios infecciosos nessa população (POVOA *et al.*, 2011).

A PCR apresenta potencial para uso adjuvante no manejo de pacientes oncológicos infectados, podendo contribuir para adequação da prescrição antibiótica, redução de tempo de exposição e conseqüentemente pressão seletiva de resistência aos antimicrobianos, quando sua cinética é interpretada em respeito ao contexto clínico global do paciente (RABELLO *et al.*, 2017 e KYRIAZOPOULOU *et al.*,2022). Ela é acessível, de baixo custo e possui cinética de

fácil interpretação, já sendo rotineiramente utilizada na prática clínica, especialmente em contexto hospitalar. Entretanto, faltam estudos que corroborem sua acurácia e segurança especificamente em população oncológica.

Nossa hipótese é a de que a cinética da PCR ao longo do tratamento antimicrobiano intrahospitalar em pacientes oncológicos pode auxiliar na seleção de subgrupo de pacientes com melhor resposta ao tratamento, nos quais pode ser possível a administração de terapias mais curtas. Uma análise observacional desta hipótese poderá contribuir para o desenho de futuros ensaios clínicos de terapia guiada nesta população, com a criação de fluxogramas de decisão adaptados para as especificidades e complexidade do paciente oncológico.

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL

Avaliar o comportamento dos níveis séricos de PCR em pacientes oncológicos em uso de terapia antibiótica e sua associação com a resposta terapêutica.

4.2 ESPECÍFICOS

- Identificar subgrupos de pacientes com boa resposta e má resposta da PCR durante o tratamento antibiótico.
- Identificar subgrupos de pacientes com boa resposta e má resposta da PCR e correlacionar com a resposta clínica global observada pela equipe assistente durante o tratamento antibiótico.
- Avaliar a distribuição de pacientes categorizados quanto ao tempo de antibioticoterapia - terapia antibiótica curta (≤ 7 dias) e terapia antibiótica longa (> 7 dias) - em relação à resposta terapêutica e resposta da PCR.
- Comparar desfechos clínicos e microbiológicos entre os indivíduos que receberam terapia antibiótica curta (≤ 7 dias) *versus* terapia longa (> 7 dias) e dentro cada subgrupo de resposta da PCR.

5. DESFECHOS

5.1 DESFECHOS PRIMÁRIOS

Eventos ocorridos ao longo de 30 dias de internação ou até a alta hospitalar: (1) Óbito por qualquer causa; (2) Recorrência clínica da infecção índice levando a reinício de terapia antibiótica; (3) Persistência ou recorrência de novas culturas positivas para o mesmo microrganismo causador da infecção índice; (4) Resposta terapêutica sendo caracterizada como favorável quando ocorreu recuperação do agravo infeccioso conforme expectativa da equipe assistente e desfavorável quando não ocorreu evolução conforme esperado (eg., óbito, evolução clínica e ou laboratorial inesperada, recorrência).

5.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

(1) Colite associada ao *C. difficile*; (2) Isolamento de bactérias multirresistente, seja em amostra clínica ou de vigilância durante a mesma internação, desde que não tenha sido o agente etiológico da infecção índice e (3) duração da internação hospitalar.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO, LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), centro terciário de referência para o estado de Minas Gerais contando com 465 leitos de internação. O HC-UFMG é um hospital universitário, público e geral que possui atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência no sistema municipal e estadual de Saúde no atendimento aos pacientes portadores de patologias de média e alta complexidade. O hospital recebe diariamente pacientes encaminhados para cuidados em oncologia, quimioterapia e suas intercorrências, uma vez que é referência em atenção integral dessa população.

Foram avaliados para potencial elegibilidade todos os pacientes adultos (idade maior ou igual a 18 anos), com diagnóstico de doença oncológica sólida, internados no HC UFMG entre 01 setembro de 2018 e 31 de dezembro de 2019. Optou-se por não incluir pacientes internados após 2019 por causa da mudança de perfil dos pacientes em decorrência da pandemia de COVID-19. A relação inicial de pacientes foi obtida através de triagem pelo sistema eletrônico de evolução *MV PEP SIG SS* (versão 2.8.0) de pacientes internados com pelo menos uma avaliação da equipe de oncologia clínica do HC-UFMG. (Figura 1).

Critérios de inclusão

- Idade acima ou igual a 18 anos.
- Diagnóstico recente de doença oncológica sólida, em tratamento específico ou recidiva.
- Infecção suspeita ou confirmada (ver definições adiante) para a qual foi prescrito um curso de terapia antibiótica.
- Dosagens de PCR sérica nos primeiros sete dias de terapia antibiótica. Não eram obrigatórias dosagens diárias, mas pelo menos uma nas primeiras 48h de tratamento e duas dosagens em dias diferentes após 48h de tratamento.

Critérios de exclusão

- Neutropenia febril de alto risco baseada nos escores “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)*” e “*Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)*” sendo MASCC < 21 pontos e CISNE > 2 pontos.
- Pacientes com doença oncológica em remissão completa (> 5 anos) ou terapia hormonal exclusiva.
- Pacientes em cuidados paliativos plenos sem proposta de abordagem e suporte específicos a intercorrências infecciosas.
- Alta hospitalar ou óbito antes de completar 48h da terapia antibiótica.
- Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos durante o tratamento antibiótico, exceto aqueles cuja cirurgia objetivava controle do foco infeccioso e tenha sido realizada até 24h após o início da terapia antibiótica.

6.2 GRUPOS DE ESTUDO

Os pacientes foram categorizados em dois grupos de acordo com o comportamento dos níveis séricos de PCR ao longo do tratamento antimicrobiano: i) grupo “boa resposta” e ii) grupo “má resposta” (ver adiante). Posteriormente, em cada um dos grupos, os pacientes foram categorizados em subgrupos por terem recebido: i) curso breve de antimicrobiano (até 7 dias completos de tratamento) e ii) curso longo de antibióticos (>7 dias). (Figura 2).

Posteriormente foi avaliada a evolução clínica de grupos e subgrupos, buscando-se comparações de interesse, notadamente:

- Comparação das características de base, desfechos primários e secundários entre os grupos “boa resposta” e “má resposta” da PCR.
- Os quatro subgrupos de pacientes, definidos conforme as combinações de resposta da PCR e tempo de terapia antibiótica (figura 3), foram comparados entre si quanto à mortalidade, recorrência clínica e resposta terapêutica.

- Identificação de subgrupos que poderiam se beneficiar ou não do uso da PCR na decisão clínica acerca da duração do tratamento antibiótico.

6.3 DEFINIÇÕES

Paciente oncológico: Pacientes com diagnóstico de neoplasia sólida, que estejam em tratamento específico. Como tratamento específico foram considerados: quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante ou quimioterapia paliativa, assim como tratamento cirúrgico ou radioterápico.

Infecção confirmada: Quadro clínico e laboratorial infeccioso com confirmação de foco por método de imagem ou documentação microbiológica.

Infecção suspeita: Quadro clínico e laboratorial compatível com infecção, que tenha levado a equipe de médicos assistentes a solicitar propedêutica direcionada ao esclarecimento do quadro, iniciar e manter tratamento antibiótico, mesmo na ausência de foco documentado em imagens ou culturas

A caracterização dos pacientes em relação ao quadro infeccioso (suspeito ou confirmado) foi feita, de forma independente, por dois membros da equipe treinados para tal fim. Eventuais casos de inconsistência entre as classificações foram definidos por um grupo formado por esses dois médicos e um terceiro, especialista em infectologia e não participante da equipe de pesquisa.

Sepse e choque séptico foram definidas de acordo com o terceiro consenso internacional, SEPSIS-3 (SINGER *et al.*, 2016). Patógenos multirresistentes foram definidos como não susceptíveis a pelo menos 3 classes de antibióticos, nas quais são classicamente conhecidos por serem susceptíveis.

6.3.1 Definição de “Padrões de resposta da PCR à antibioticoterapia”

i) **Boa resposta:** quando valor da PCR ao longo dos sete dias de seguimento atingiu 40% ou menos do valor de pico detectado nas primeiras 48h do diagnóstico ou queda contínua da PCR mais lenta, porém atingindo menos de 80% do pico detectado nas primeiras 48h do diagnóstico.

ii) **Má resposta:** Manutenção ao longo do seguimento de sete dias de valor de PCR > 80% do valor de pico nas primeiras 48h do diagnóstico ou queda inicial para < 80% em relação ao valor de pico seguida de novo aumento > 80% ao longo do seguimento de sete dias.

6.4 COLETA DE DADOS CLÍNICOS

Os dados clínicos, de imagem e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo foram obtidos em prontuários eletrônicos, *MV-PEP SIG SS 2013* (versão 2.8.0), e em sistema de resultados laboratoriais *MatrixNet* (MATRIXSAUDE, 2020). Os dados coletados foram registrados em questionário criado na plataforma *Research Electronic Data Capture - Redcap* (2004, *Vanderbilt University, Nashville USA*), e então exportados para o pacote de análise estatística *SPSS versão 20.0* (Armonk, NY: IBM Corp. USA). Observar Apêndice B.

As informações coletadas foram: dados demográficos, como idade e sexo; comorbidades de acordo com o registro em prontuário e evidências clínicas, laboratoriais e de imagem; escore de Charlson; escore de gravidade SOFA para aqueles internados em terapia intensiva na ocasião do diagnóstico infeccioso; classificação dos episódios infecciosos (infecção, sepse e choque séptico); foco infeccioso e tipo de infecção (comunitária ou associada à assistência); dados microbiológicos referentes ao episódio infeccioso em questão e a episódios sequenciais; tempo de uso e escolhas de antimicrobianos; ocorrência de colite associada à *C. difficile*; tempo de internação hospitalar e em terapia intensiva; sobrevida durante a internação. As variáveis referentes ao contexto oncológico foram: tipo, classificação e estadiamento da neoplasia; tratamento instituído na ocasião da internação; tipo de terapia imunossupressora instituída.

6.5 TAMANHO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Amostragem por conveniência, compreendendo todos os pacientes incluídos nas definições acima descritas no período estipulado do estudo, como exposto no item 6.1.

Variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e as variáveis contínuas foram apresentadas utilizando as medidas de tendência central e dispersão mais apropriadas para o tipo de distribuição; média \pm desvio padrão (DP) foram utilizados para as variáveis de distribuição normal, e mediana com intervalo interquartil (P25%-P75%) para as variáveis de distribuição não normal. Variáveis qualitativas foram comparadas por meio de testes de χ^2

ou exato de Fisher e as contínuas com teste T de Student ou teste U de Mann-Whitney, conforme a indicação. Considerou-se o valor $p < 0,05$ como significativo para todas as análises.

6.6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais (CEP-UFMG) e seguiu estritamente as recomendações e orientações de condução de um estudo retrospectivo, com preenchimento do termo de compromisso para utilização de dados, conforme registro em apêndice A.

O acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em base de dados para fins de pesquisa científica, foi feito somente após aprovação do projeto pelo CEP-UFMG.; o sigilo das informações levantadas está assegurado pelo Termo de Compromisso e Confidencialidade, o qual garante que estas informações não serão divulgadas fora deste projeto.

A solicitação de dispensa do TCLE se pautou nas seguintes justificativas: 1. Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de dados de prontuários e exames laboratoriais, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente no referido serviço. 2. Em alguns casos, os pacientes já faleceram. 3. Dificil localização de familiares, pois os mesmos já não frequentam regularmente o hospital e/ou os consultórios dos médicos responsáveis. 4. Impossibilidade de localização dos pacientes ou seus representantes legais, por desatualização do endereço e telefone registrados na ocasião do atendimento. 5. Garantido o sigilo das informações coletadas, o estudo não poderia aportar riscos aos participantes.

7. RESULTADOS (ARTIGO)

Os resultados e discussão deste estudo serão apresentados no formato de um artigo científico.

Título: Comportamento da proteína C reativa em pacientes oncológicos com infecção.

Autores: Guilherme Monteiro de Barros¹; Isabela Borges Nascimento^{2,3}, Cecília Gómez. Ravetti^{2,3}; Paulo Henrique Diniz²; Samuel Rosa Ferreira²; Lara Hemerly De Mori²; Rafael Castro²; Getúlio H. Okamura²; Felipe Gatto²; Vandack Nobre^{1,2,3}, em nome do Núcleo Interdisciplinar de investigação em Medicina Intensiva (NIIMI).

Afiliações: 1Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte (MG), Brasil; 2 Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte (MG), Brasil; 3 Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Conflitos de Interesse: os autores negam conflitos de interesse.

Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte (MG), Brasil - CEP: 30130-100

Correspondência do Autor: Guilherme Monteiro de Barros

E-mail: guimbarros@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A maior predisposição a infecções assim como a possibilidade de pior resposta ao tratamento pode levar ao uso excessivo de antimicrobianos em pacientes com câncer. A proteína C reativa (PCR) tem ganhado destaque como ferramenta para monitorização da resposta terapêutica e redução do tempo de antibioticoterapia, entretanto ainda é pouco estudada em população de pacientes oncológicos. A nossa hipótese é a de que pacientes oncológicos com boa resposta à terapia antibiótica apresentam queda mais rápida dos níveis séricos de PCR, o que permitiria identificar candidatos a tratamentos mais curtos. **Objetivo:** Avaliar o comportamento dos níveis séricos de PCR em pacientes oncológicos adultos em uso de terapia antibiótica e sua associação com a duração desse tratamento e resposta terapêutica. **Métodos:** Estudo retrospectivo com pacientes oncológicos internados em um hospital universitário entre setembro de 2018 e dezembro de 2019. Foram incluídos adultos (idade ≥ 18 anos), submetidos a pelo menos um curso de antibioticoterapia. O comportamento da PCR ao longo dos primeiros 7 dias de tratamento foi classificado como: *i*) boa resposta: quando valor da PCR ao longo do seguimento atingiu 40% ou menos do valor de pico detectado nas primeiras 48h de tratamento ou queda contínua da PCR mais lenta, porém atingindo menos de 80% do pico. *ii*) má resposta: Manutenção ao longo do seguimento de valor de PCR $> 80\%$ do valor de pico nas primeiras 48h ou queda inicial para $< 80\%$ em relação ao valor de pico seguida de novo aumento $> 80\%$. A duração da antibioticoterapia foi categorizada em até sete dias completos ou acima disso. Os desfechos primários foram avaliados por eventos ao longo de 30 dias de internação ou até a alta hospitalar: *i*) óbito por qualquer causa; *ii*) recorrência clínica da infecção índice; *iii*) persistência de positividade em culturas; *iv*) resposta terapêutica. Como desfechos secundários, avaliou-se *i*) Colite associada ao *C. difficile*; *ii*) isolamento de bactérias multirresistentes, seja em amostra clínica ou de vigilância; *iii*) duração da internação; **Resultados:** A análise final compreendeu 215 pacientes, com média de idade (DP) de 57,8 (13,7) e predomínio do sexo feminino (64%), hipertensos (35%), tabagistas (20,9%) e diabéticos (17,7%). Observou-se menor mortalidade em 30 dias no grupo de boa resposta da PCR (43,8% vs 12,6%; $p < 0,001$) bem como maior frequência de resposta terapêutica favorável (83,4 vs 35,9; $p 0,038$) quando comparados ao de má resposta deste marcador. Também foi observado menor proporção de recorrência clínica no grupo de boa resposta (17,2% vs 7,3%; $p 0,046$). Apesar de tendência de menor ocorrência dos demais desfechos primários e secundários no grupo de boa resposta, estas diferenças não foram estatisticamente significativas. **Conclusão:** Neste estudo, pacientes oncológicos com boa resposta da PCR durante a terapia antibiótica apresentaram menor mortalidade e maior proporção de resposta terapêutica satisfatória. A PCR pode ser uma ferramenta útil quando aliada a outras informações clínicas na otimização do tempo de tratamento antimicrobiano em população oncológica hospitalizada.

Palavras-chave: Proteína C reativa; Terapia antimicrobiana; antibióticos; Oncologia; Infecção.

Introdução

O uso excessivo de antibióticos contribui para emergência de bactérias multirresistentes, além de aumentar custos e a ocorrência de efeitos adversos relacionados a essas drogas. Cerca de 50% dos pacientes hospitalizados recebem pelo menos um curso de terapia antibiótica durante a estadia hospitalar, sendo 20 a 30% dessas prescrições consideradas inadequadas (TAMMA *et al.*, 2017). Ao longo dos últimos anos, várias iniciativas vêm sendo lançadas com intuito de promover o uso mais racional desses fármacos, genericamente conhecidas pelo termo *stewardship*. Um dos componentes dessa estratégia é a redução segura do tempo de terapia e, por consequência, da exposição total aos antibióticos, nos pacientes para os quais esses fármacos são indicados (CDC., 2013 e OMS., 2020).

Existe evidência crescente de que cursos curtos de antibioticoterapia, iguais ou menores do que sete dias, notadamente em infecções respiratórias, mas não restrito a elas, são seguros e podem, inclusive, ser associados a melhor prognóstico, incluindo redução de mortalidade e da ocorrência de eventos adversos (TANSARLI *et al.*, 2018; ELIAKIM-RAZ *et al.*, 2019). Na prática clínica, a maior parte dos tratamentos são feitos com definição arbitrária do tempo de tratamento. Além disso, pacientes que apresentam infecção no mesmo sítio podem precisar de tempos diferentes de terapia antibiótica, considerando as suas condições de base, etiologia e características do quadro infeccioso (MONIZ *et al.*, 2021).

O uso de biomarcadores cujos níveis circulantes refletem com razoável precisão a resposta ao tratamento anti-infeccioso, associado aos dados clínicos e laboratoriais de rotina, pode auxiliar na tomada de decisão acerca do melhor momento para interromper a terapia antibiótica. Além de permitir decisões mais assertivas para cada paciente, essa estratégia tem o potencial de promover economia de recursos, reduzir pressão seletiva para emergência de bactérias multirresistentes e limitar o desenvolvimento de efeitos adversos (NORA *et al.*, 2017 e MONIZ *et al.*, 2021). Dentre as moléculas testadas para este fim, destacam-se a procalcitonina e a proteína C reativa, sendo esta mais acessível, de baixo custo e com cinética de fácil interpretação, além de constituir marcador rotineiramente utilizado na prática clínica (BORGES *et al.*, 2020).

Pacientes oncológicos têm maior predisposição a infecções e possivelmente uma pior resposta ao tratamento antibiótico, resultantes do comprometimento da resposta imunológica de forma multifatorial (ZEMBOWER *et al.*, 2014 e ROLSTON *et al.*, 2017). Contudo, a maior parte dos ensaios clínicos que testaram protocolos baseados em PCT ou PCR para guiar a terapia

antibiótica não incluíram pacientes oncológicos, notadamente se estavam sob tratamento quimioterápico ou eram neutropênicos (OLIVEIRA *et al.*,2013).

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar o comportamento dos níveis séricos de PCR em pacientes oncológicos em uso de terapia antibiótica e sua associação com a duração da antibioticoterapia, bem como com a resposta terapêutica.

Métodos

Delineamento e local do estudo

Estudo retrospectivo conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), Brasil. Trata-se de hospital de ensino com 465 leitos, referência regional para cuidados em oncologia, quimioterapia e suas possíveis intercorrências. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CAAE: 39519720.8.0000.5149). Devido ao delineamento retrospectivo, a aplicação Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensada.

População do estudo

Pacientes adultos (18 anos ou mais), com diagnóstico de doença oncológica sólida, e que tenham apresentado episódio de infecção bacteriana à admissão ou durante internação no HC-UFGM, entre setembro de 2018 e dezembro de 2019, foram consecutivamente avaliados para potencial elegibilidade. Os critérios de inclusão foram *i*) ter quadro infeccioso bacteriano suspeito ou confirmado; *ii*) prescrição de terapia antibiótica pela equipe assistente, a qual foi mantida por pelo menos 72 horas; *iii*) disponibilidade de dosagens seriadas de PCR nos primeiros sete dias de tratamento. Não eram obrigatórias dosagens diárias, mas pelo menos uma nas primeiras 48h de tratamento e duas dosagens em dias diferentes após 48h de tratamento. Foram excluídos pacientes em cuidados paliativos plenos, que receberam alta hospitalar ou faleceram com menos de 48h de tratamento antibiótico e pacientes neutropênicos febris de alto risco (MASCC < 21 pontos). Em pacientes com mais de um episódio infeccioso durante a mesma internação, apenas o primeiro foi considerado para fins de análise neste estudo.

O diagnóstico de infecção foi baseado na suspeita da equipe assistente responsável pelo paciente durante a internação índice para inclusão no estudo, com base em critérios clínicos, com ou sem confirmação microbiológica. Casos com culturas microbiológicas positivas de amostras clinicamente relevantes ou com demonstração de foco infeccioso em imagem ou pelo

exame clínico (e.g., infecção de pele e tecidos moles) foram considerados como infecção confirmada. Todos os demais foram considerados como infecção suspeita.

Coleta de dados

Os dados clínicos, de imagem e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo foram obtidos em prontuários eletrônicos, *MV-PEP SIG SS 2013* (versão 2.8.0), e em sistema de resultados laboratoriais *MatrixNet* (MATRIXSAUDE, 2020). Os dados coletados foram registrados em questionário criado na plataforma *Research Electronic Data Capture - Redcap* (2004, Vanderbilt University, Nashville USA), e então exportados para o pacote de análise estatística *SPSS versão 20.0* (Armonk, NY: IBM Corp. USA).

Grupos de estudo

Os pacientes foram categorizados em dois grupos, de acordo com o comportamento da PCR durante os sete primeiros dias de tratamento antibiótico, com base em RABELLO *et al.*, 2017: *i) Boa resposta*: quando valor da PCR ao longo dos sete dias de seguimento atingiu 40% ou menos do valor de pico detectado nas primeiras 48h do início do tratamento ou queda contínua da PCR mais lenta, porém atingindo menos de 80% do pico detectado nas primeiras 48h. *ii) Má resposta*: manutenção ao longo do seguimento de sete dias de valor de PCR > 80% do valor de pico nas primeiras 48h do diagnóstico ou queda inicial para < 80% em relação ao valor de pico seguida de novo aumento > 80% ao longo do seguimento de sete dias.

Os participantes então foram categorizados em subgrupos com relação ao tempo de terapia antibiótica para o primeiro episódio de infecção: *i)* curso breve de antimicrobiano (< ou = 7 dias) e *ii)* curso longo (>7 dias). (Figura 2). Os quatro subgrupos de pacientes foram comparados quanto a mortalidade, recorrência clínica e resposta terapêutica.

Desfechos avaliados

Foram avaliados em eventos ocorridos ao longo de 30 dias de internação ou até a alta hospitalar como desfechos primários: *i)* Óbito por qualquer causa; *ii)* Recorrência clínica da infecção índice levando a reinício de terapia antibiótica; *iii)* Persistência ou recorrência de novas culturas positivas para o mesmo microrganismo causador da infecção índice; *iv)* Resposta terapêutica sendo caracterizada como favorável quando ocorreu recuperação do agravo infeccioso conforme expectativa da equipe assistente e desfavorável quando não ocorreu evolução conforme esperado (eg óbito, evolução clínica e ou laboratorial inesperada e recorrência).

Os desfechos secundários avaliados foram: *i)* Colite associada ao *Clostridioides difficile*; *ii)* isolamento de bactérias multirresistente, seja em amostra clínica ou de vigilância durante a mesma internação, desde que não tenha sido o agente etiológico da infecção índice e *iii)* duração da internação hospitalar.

Análise estatística

Variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e as variáveis contínuas foram apresentadas utilizando as medidas de tendência central e dispersão mais apropriadas para o tipo de distribuição; média \pm desvio padrão (DP) foram utilizados para as variáveis de distribuição normal, e mediana e intervalo interquartilico (P25%-P75%) para as variáveis de distribuição não normal. Variáveis qualitativas foram comparadas por meio de testes de chi² ou exato de Fisher e variáveis quantitativas com os testes T de Student ou teste U de Mann-Whitney, conforme a indicação. Considerou-se o valor $p < 0,05$ como significativo para todas as análises.

Resultados

Durante o período de estudo, 962 pacientes foram avaliados pela equipe de oncologia clínica do HC-UFMG. Destes, 583 pacientes foram excluídos por não apresentarem diagnóstico de infecção durante a internação, 78 pacientes por não terem diagnóstico confirmado de doença oncológica e 47 pacientes por falta de dosagens de PCR. Houve ainda exclusão de quatro pacientes com neoplasias hematológicas (leucemia aguda), 11 neutropênicos febris de alto risco e 24 pacientes em cuidados paliativos plenos. A análise final compreendeu 215 pacientes (Figura 1) com formação dos subgrupos de acordo com a resposta da PCR e duração da terapia antibiótica (Figura 2).

Entra Figura 1

Entra Figura 2

As principais características de base dos pacientes incluídos no estudo encontram-se listadas na tabela 1, estratificada pela resposta da PCR durante o tratamento antibiótico. A média de idade foi de 57,8 ($\pm 13,7$) anos, com predomínio do sexo feminino (64%), hipertensos (35%), tabagistas (20,9%) e diabéticos (17,7%). Houve maior proporção de pacientes com doença renal crônica no grupo com má resposta da PCR do que no grupo com boa resposta deste marcador durante a terapia antibiótica (14,1 vs 2,6%; $p=0,003$). Em relação ao índice de comorbidades

de Charlson observou-se média de 6,8 (+/- 2,2). Dos pacientes incluídos 54 (25,1%) tiveram passagem por CTI com mediana de SOFA da admissão de 3 (2-4).

Os sítios primários de neoplasia mais encontrados foram mama (22,3%), trato gastrointestinal não colorretal (15,4%), colorretal e pulmonar, ambos com 10,2%. Houve predomínio de pacientes com neoplasia avançada em estadiamento IV (67,4%). Quase 70% dos pacientes estavam em regime de quimioterapia na época da internação, com associação de radioterapia em 17% desses. Tal associação foi proporcionalmente maior no grupo de má resposta da PCR (85,7% vs 52%; $p=0,035$), que também apresentou maior proporção de pacientes em uso de corticoterapia (dose equivalente ou superior a 0,5mg/kg/dia de prednisona) (18,5 vs 4,7; $p=0,008$).

Entra tabela 1

Em relação ao contexto infeccioso, houve predomínio do foco pulmonar (37,7%) e do urinário (14,4%). Um terço (36,3%) dos pacientes teve confirmação microbiológica da infecção, sem diferença significativa em relação ao comportamento da PCR. Os microrganismos mais encontrados foram *Escherichia coli* (20,4%), *Klebsiella pneumoniae* (10,2%) e *Staphylococcus aureus* (6,5 %). Ao todo, 33 pacientes apresentavam contagem de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$ de sangue, com maior proporção da faixa $< 100/\text{mm}^3$ no grupo de má resposta da PCR (83,3% vs 29,6; $p 0,037$). Critérios para sepse foram verificados em 77 pacientes (35,8%) e choque séptico em 20 (26%), sem diferenças estatísticas entre os grupos. Observou-se mediana de tempo de antibioticoterapia de 9 dias (7-13,5) entre os 215 pacientes estudados, sendo este mais longo no grupo de má resposta (10 [7-15] vs 8 [7-12] dias; $p= 0,038$).

Desfechos primários e secundários

Em relação aos desfechos primários, observou-se menor mortalidade em 30 dias no grupo de boa resposta da PCR (43,8% vs 12,6%; $p < 0,001$) bem como maior frequência de resposta favorável ao tratamento antibiótico (83,4 vs 35,9; $p=0,038$) quando comparados ao grupo de má resposta deste marcador. Também foi observada menor proporção de recorrência clínica no grupo de boa resposta (17,2% vs 7,3%; $p=0,046$). Não houve diferenças significativas para os demais desfechos avaliados.

Entra tabela 2

Na análise restrita aos pacientes com boa resposta da PCR (n=151) durante o tratamento, quando comparados os subgrupos de pacientes que usaram até 7 dias de terapia antibiótica (subgrupo 1, Figura 2) com aqueles que receberam tratamento mais longo (subgrupo 2, Figura 2), observou-se menor proporção de óbitos (3,2% vs 19,5%, $p < 0,001$) e maior proporção de resposta terapêutica favorável (3,2% vs 26,4; $p < 0,001$) no grupo que recebeu curso de tratamento mais curto. Por outro lado, não houve diferença significativa na mortalidade entre os subgrupos com terapia curta e longa (respectivamente, subgrupos 3 e 4 da Figura 2) do grupo de pacientes com má resposta da PCR (42,1% vs 45,5%).

Discussão

Os resultados apresentados sugerem que em pacientes com neoplasias sólidas internados com quadros infecciosos agudos, o comportamento dos níveis circulantes de PCR ao longo dos primeiros sete dias e tratamento pode ser útil para identificar aqueles com melhores desfechos clínicos, independentemente da duração da terapia antibiótica. Nesse sentido, observou-se menor mortalidade hospitalar naqueles com boa resposta da PCR à terapia antibiótica, sendo esta mortalidade mais alta entre aqueles que receberam terapia mais longa (ie, acima de 7 dias). Esses achados se assemelham aos observados em populações não oncológicas, inclusive em pacientes criticamente enfermos (POVOA *et al.*, 2005 e SCHMIT *et al.* 2008, VON DACH *et al.*, 2020).

Em uma coorte prospectiva de pacientes críticos com neoplasia ativa internados por pneumonia associada à assistência à saúde, Rabello e colaboradores observaram que entre os pacientes sobreviventes houve maior frequência de resposta rápida da PCR quando comparados aos não sobreviventes (RABELLO *et al.*, 2017). El Haddad e colaboradores, em análise *post hoc* de uma coorte prospectiva, utilizando a PCT como biomarcador, não encontraram diferenças significativas na mortalidade e recorrência infecciosa em pacientes com critérios de boa resposta do biomarcador quando estes receberam tratamento antimicrobiano com duração de até sete dias ou mais longo. Esses achados assemelham-se aos nossos, ainda que baseados em um biomarcador diferente (EL HADDAD *et al.*, 2018). Os dados favoráveis em relação à PCR trazem a possibilidade de se utilizar um biomarcador mais acessível e de baixo custo como já relatado na literatura (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

No nosso estudo, entre pacientes com boa resposta da PCR durante o tratamento antibiótico, aqueles que usaram mais tempo de terapia tiveram maior mortalidade quando comparados aos

que receberam até sete dias de tratamento. Nossa definição de boa resposta em relação à magnitude de queda do biomarcador inclui uma fração de pacientes classificados como má resposta em outros estudos, o que pode ter selecionado pacientes que na verdade tinham pior prognóstico desde o início do tratamento (RABELLO *et al.*, 2017 e EL HADDAD *et al.*, 2018). Além disso, o uso de terapias longas de antimicrobianos podem se associar a desfechos adversos sem benefício de menor mortalidade (TAKAHASHI *et al.*, 2020 e KUBO *et al.*, 2022).

Adicionalmente, pacientes com má resposta da PCR durante o tratamento antibiótico apresentaram desfechos significativamente piores, incluindo mortalidade, resposta terapêutica e recorrência clínica, a despeito de apresentarem características clínicas e de comorbidade predominantemente similares às do grupo com boa resposta (exceto doença renal crônica, significativamente mais observada no primeiro grupo). Também se observou que, dentre os pacientes com má resposta do biomarcador, o grupo que recebeu maior tempo de antimicrobianos não teve benefícios em relação aos desfechos primários. A persistência de níveis séricos elevados da PCR ou da PCT pode indicar evolução clínica desfavorável, conforme demonstrado outros estudos sobre tema (LISBOA *et al.*, 2008; RABELLO *et al.*, 2017 e BOUADMA *et al.*, 2019), ainda que o uso dessa informação para incrementar a propedêutica e a terapia antimicrobiana não tenha se mostrado uma estratégia útil (JENSEN *et al.*, 2011.). Portanto, a decisão de simplesmente prolongar a terapia antibiótica em pacientes com queda dos níveis de biomarcadores aquém do esperado durante o tratamento não representa um argumento suficiente para justificar a manutenção da terapia antibiótica ou a ampliação do espectro de cobertura antimicrobiana. Tal decisão deve ser tomada levando-se em conta outras informações, sobretudo sinais de que a manutenção da síndrome inflamatória possa se dever à persistência de um processo infeccioso ativo ou a uma infecção sobreposta (POVOA *et al.*, 2005).

O nosso estudo possui limitações que precisam ser mencionadas. Primeiro, trata-se de estudo retrospectivo, o que aumenta a possibilidade de erro na obtenção de dados. Contudo, os achados vão ao encontro dos resultados de ensaios clínicos randomizados sobre o tema (OLIVEIRA *et al.*, 2014 e VON DACH *et al.*, 2020), o que sugere boa qualidade das informações obtidas e atesta a validade dos nossos achados. Segundo, o tamanho da amostra estudada foi relativamente pequeno e de conveniência, o que limita o poder das nossas inferências estatísticas e conclusões. Ainda assim, a consistência dos achados nos permite considerar o estudo suficiente para embasar a proposição de um ensaio clínico com intuito de testar uma estratégia baseada no comportamento da PCR para guiar a terapia antibiótica em pacientes

oncológicos internados com infecção bacteriana aguda. Terceiro, a definição de infecção e de resposta terapêutica levaram em consideração informações obtidas em prontuário eletrônico de pacientes a partir das impressões descritas pelos médicos assistentes e, portanto, estão sujeitas a impressões subjetivas e/ou falhas de registro. A fim de limitar a influência negativa desses aspectos, buscou-se padronizar as definições de todas as variáveis previamente à coleta dos dados, notadamente do que se refere aos desfechos avaliados.

Conclusão

A avaliação seriada de PCR em pacientes com neoplasias sólidas internados com infecção bacteriana suspeita ou confirmada pode auxiliar no reconhecimento dos indivíduos com boa resposta terapêutica, potencialmente candidatos a terapia antibiótica mais curta e individualizada. A instituição de um algoritmo multimodal baseado em critérios clínicos associados à cinética da PCR pode reduzir a exposição desnecessária a antibióticos nesta população. Estudos maiores com desenho prospectivo são necessários para maiores esclarecimentos sobre o papel dos biomarcadores na população de paciente oncológicos.

Referências Bibliográficas

Borges I, Carneiro R, Bergo R, et al. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care*. 2020;24(1):281

Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):463-74. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20097417.

Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States,2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>

Eliakim-Raz N, et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Oct;68(10):2183-91. doi: 10.1093/jac/dkt177

Haddad HE, Chaftari AM, Hachem R, Michael M, Jiang Y, Yousif A, Raad S, Jordan M, Chaftari P, Raad I. Procalcitonin Guiding Antimicrobial Therapy Duration in Febrile Cancer Patients with Documented Infection or Neutropenia. *Sci Rep*. 2018 Jan 18;8(1):1099.

Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2011;39(9):2048–58

Kenji Kubo, Yutaka Kondo, Jumpei Yoshimura, Kazuya Kikutani & Nobuaki Shime (2022) Short-versus prolonged-course antibiotic therapy for sepsis or infectious diseases in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis, *Infectious Diseases*, 54:3, 213-223, DOI: 10.1080/23744235.2021.2001046

Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):166-71.

Moniz, P., Coelho, L. & Póvoa, P. Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit: The Role of Biomarkers, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. *Adv Ther* 38, 164–179 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01558-w>

Nora D, Salluh J, Martin-Loeches I, Póvoa P. Biomarker-guided antibiotic therapy-strengths and limitations. *Ann Transl Med.* 2017 May;5(10):208.

Oliveira, CF et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2013 Oct;41(10):2336-43.

Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis.* 2005 Jun 15;40(12):1855-7. doi: 10.1086/430382. Epub 2005 Apr 27. PMID: 15909277.

Rabello LSCF; Póvoa P, et al. Patterns of C reactive protein ratio predicts outcomes in healthcare – associated pneumonia in critically ill patients with cancer. *Journal of Critical Care.* 2017 231-23.

Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther.* 2017;6(1):6983. doi:10.1007/s40121-017-0146-1.

Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection.* 2008 Jun;36(3):213-9

Tansarli, Giannoula S. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Aug 27;62(9).

von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, Gayet-Ageron A, Huttner B, Kohler P, Lemmenmeier E, McCallin S, Rossel A, Harbarth S, Kaiser L, Bochud PY, Huttner A. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Jun 2;323(21):2160-2169. doi: 10.1001/jama.2020.6348. PMID: 32484534; PMCID: PMC7267846.

World Health Organization. Antibiotic Resistance [Internet]. Geneva (CH). 2020 Jul 31.

Zembower TR. Epidemiology of infections in cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2014;161:43-89. doi:10.1007/978-3-319-04220-6_2

ILUSTRAÇÕES

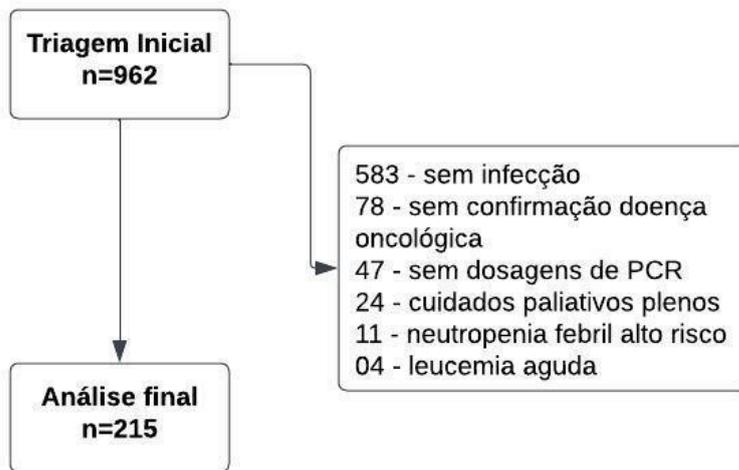


Figura 1 – Fluxograma de inclusões. PCR: proteína C reativa.

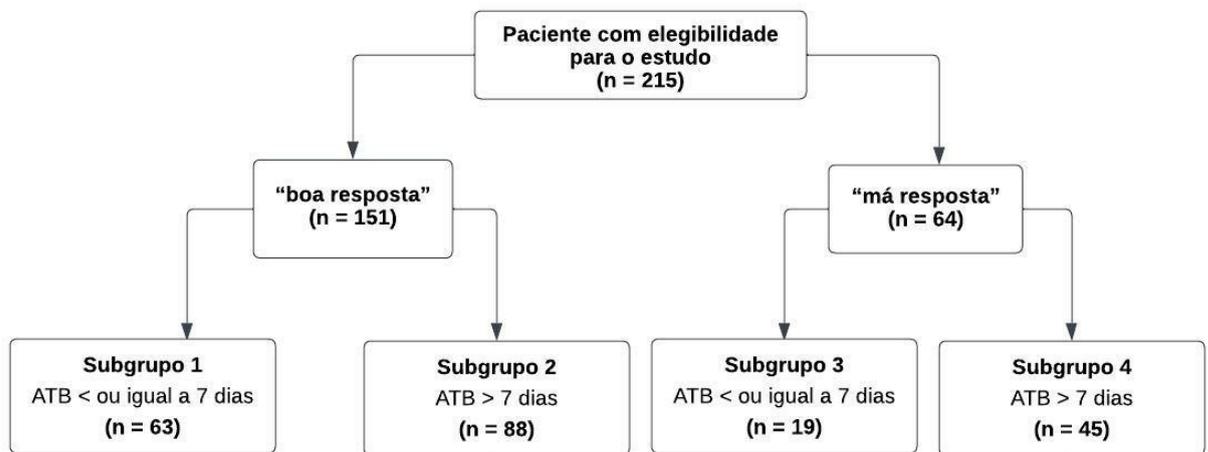


Figura 2. Classificação dos pacientes em grupos e subgrupos, de acordo com a resposta da PCR e duração da terapia antibiótica.

Tabela 1. Principais características demográficas e clínicas dos participantes do estudo classificadas de acordo com a resposta da PCR.

Variáveis – N	Total (n = 215)	Má resposta da PCR (n=64)	Boa resposta da PCR (n=151)	Valor p
Idade média (DP)	57,8 (13,7)	59,1 (14,2)	57,3 (13,6)	0,55
Sexo Feminino, n (%)	138 (64,2)	43 (67,2)	95 (62,9)	0,383
Hipertensão, n (%)	76 (35,3)	26 (40,6)	50 (33,1)	0,292
Diabetes, n (%)	38 (17,7)	12 (18,8)	26 (17,2)	0,788
Insuficiência cardíaca, n (%)	8 (3,7)	1 (1,6)	7 (4,6)	0,441
Doença coronariana, n (%)	6 (2,8)	3 (4,7)	3 (2)	0,366
D. renal crônica, n (%)	13 (6)	9 (14,1)	4 (2,6)	0,003
Cirrose, n (%)	2 (0,9)	0	2 (1,3)	1
DPOC, n (%)	21 (9,8)	8 (12,5)	13 (8,6)	0,38
Tabagismo, n (%)	45 (20,9)	15 (23,4)	30 (19,9)	0,585
Etilismo, n (%)	21 (9,8)	9 (14,1)	12 (8)	0,172
Charlson, média (DP)	6,8 (2,2)	7 (2,2)	6,7 (2,2)	0,355
Neoplasia de base, n(%)				
Mama	48 (22,3)	13 (20,3)	35 (23,2)	0
TGI não colorretal	33 (15,4)	12 (18,7)	21 (13,9)	0
Colorretal	22 (10,2)	6 (9,4)	16 (10,6)	0
Pulmão	22 (10,2)	9 (14,1)	13 (8,6)	0
Cabeça e pescoço	16 (7,4)	5 (7,8)	11 (7,3)	0
Outros	74 (35,1)	19 (29,6)	55 (36,4)	0
Estadiamento, n(%)				
I	9 (4,2)	1 (1,6)	8 (5,3)	0
II	22 (10,2)	10 (15,6)	12 (7,9)	0
III	39 (18,1)	13 (20,3)	26 (17,2)	0
IV	145 (67,4)	40 (62,5)	105 (69,5)	0
Tratamento, n(%)				
Quimioterapia (QT)	147 (68,4)	43 (67,2)	104 (68,9)	0,808
Mono QT	61 (45,5)	18 (46,2)	43 (45,3)	0,925
Poli QT	73 (54,5)	21 (53,8)	52 (54,7)	0,925

Radioterapia (RT)	40 (18,6)	15 (23,4)	25 (16,6)	0,236
QT e RT	25 (64,1)	12 (85,7)	13(52)	0,035
Corticoterapia	31 (14,4)	3 (4,7)	28 (18,5)	0,008
Finalidade da terapia oncológica, n(%)				
Adjuvante	20 (9,3)	4 (6,3)	16 (10,6)	0
Neoadjuvante	14 (6,5)	7 (10,9)	7 (4,6)	0
Curativa	11 (5,1)	2 (3,1)	9 (6)	0
Paliativa	147 (68,4)	38 (59,4)	109 (6,6)	0
Culturas positivas, n(%)				
Hemocultura	33 (15,3)	9 (14,1)	24 (15,9)	0,733
Urocultura	31 (14,4)	7 (10,9)	24 (15,9)	0
<i>E. coli</i>	28 (13)	5 (7,8)	23 (15,2)	0
<i>K. pneumoniae</i>	14 (6,5)	5 (7,8)	9 (6)	0
<i>S. aureus</i>	9 (4,2)	3 (4,7)	6 (4)	0
Infecção comunitária	167 (77,7)	48 (75)	119 (78,8)	0,54
Infecção nosocomial	48 (22,3)	16 (25)	32 (21,2)	0,54
Sítio de infecção, n(%)				
Pulmonar	81 (37,7)	25 (39,1)	56 (37,1)	0
Urinário	31 (14,4)	7 (10,9)	24 (15,9)	0
Pele e partes moles	29 (13,5)	11 (17,2)	18 (11,9)	0
Abdominal	26 (12,1)	7 (10,9)	19 (12,6)	0
Não identificado	23 (10,7)	7 (10,9)	16 (10,6)	0
Outros	25 (11,6)	7 (10,9)	40 (26,4)	0
Variáveis clínicas				
Neutropenia (ANC < 1000), n (%)	33 (15,3)	6 (9,4)	27 (17,9)	0,114
Neutrofilia, n (%)	94 (43,7)	37 (57,8)	57 (37,7)	0,007
Febre, n (%)	97 (45,3)	27 (42,9)	70 (46,4)	0,639
SOFA inclusão, mediana (IQR)	3 (2-4)	3,5 (2-4)	3 (2-4)	0,782
Sepse, n (%)	77 (35,8)	27 (42,2)	50 (33,1)	0,204
Choque séptico, n (%)	20 (26)	10 (37)	10 (20)	0,104

Admissão UTI, n (%)	54 (25,1)	20 (31,3)	34 (22,5)	0,177
Dias UTI (IQR)	5 (3-8)	5 (4-6)	5 (3-13)	0,311
Resposta Terapêutica,				
n (%)				
Satisfatória	149 (69,3)	23 (35,9)	126 (83,4)	<0,001
Não satisfatória	66 (30,7)			
Tempo ATB, mediana	9 (7-13,5)	10 (7-15)	8 (7-12)	0,038
(IQR)				
Duração menor/igual 7 dias, n (%)	82 (38,5)	19 (30,2)	63 (42)	0,105
Desfechos				
Morte, n (%)	47 (21,9)	28 (43,8)	19 (12,6)	<0,001
Recorrência Clínica ¹ , n (%)	22 (10,2)	11 (17,2)	11 (7,3)	0,046
Recorrência, n (%)	11 (5,1)	4 (6,3)	7 (4,6)	0,736
Microbiológica ² , n (%)				
Duração internação, mediana (IQR)	13 (8-24)	15 (8-24)	12 (8-24)	0,774
Colite, n (%)	6 (2,8)	2 (3,1)	4 (2,6)	1
Emergência de multirresistência bacteriana ³ , n (%)	9 (4,2)	5 (7,8)	4 (2,7)	0,132

¹Recorrência clínica da infecção índice levando a reinício de terapia antibiótica; ²Persistência ou recorrência de culturas positivas para o mesmo microrganismo causador da infecção índice; ³ Isolado em amostra clínica ou de vigilância durante a mesma internação, desde que não tenha sido o agente etiológico da infecção índice. UTI: unidade de terapia intensiva; ANC: *absolute neutrophil count*

Tabela 2. Desfechos primários e secundários entre subgrupos

Desfechos	Subgrupo 1	Subgrupo 2	Subgrupo 3	Subgrupo 4	Valor p
	<i>Boa resposta PC</i>	<i>Boa resposta PCR</i>	<i>Má resposta PC</i>	<i>Má resposta PCR</i>	
	<i>Curso curto ATB</i>	<i>Curso longo ATB</i>	<i>Curso curto ATB</i>	<i>Curso longo ATB</i>	
	(n=63)	(n=88)	(n=19)	(n=45)	
Mortalidade	2 (3,2)	17 (19,5)	8 (42,1)	20 (45,5)	< 0,001
Resposta ruim à terapia antibiótica	2 (3,2)	23 (26,4)	11 (57,9)	30 (68,2)	< 0,001
Recorrência clínica	5 (7,9)	6 (6,9)	4 (21,1)	7 (15,9)	0,134
<i>C. difficile</i>	1(1,6)	3 (3,4)	0	2 (4,5)	0,813
Isolamento de bactéria MR	1(1,6)	3 (3,5)	0	5 (11,4)	0,113

MR: multirresistente

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, Wolff AC, Brancati FL. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2754-64. doi: 10.1001/jama.2008.824. PMID: 19088353; PMCID: PMC3093051.

Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, et al. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:531–5.

Borges I, Carneiro R, Bergo R, et al. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care*. 2020;24(1):281.

Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>

Chotiprasitsakul D; Han JH et al. Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score-Matched Cohort. Clin Infect Dis. 2018 Jan 6;66(2):172-177.

Dancer S J. How antibiotics can make us sick: the less obvious adverse effects of antimicrobial chemotherapy. The lancet infectious diseases vol 4 october 2004. 611-619.

de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loeff BG, Dormans T, van Melsen GC, Kluiters YC, Kemperman H, van den Elsen MJ, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GH, van Dam VC, van Pelt J, Bormans L, Otten MB, Reidinga AC, Endeman H, Twisk JW, van de Garde EMW, de Smet AMGA, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819-827.

de Oliveira VM, Moraes RB, Stein AT, Wendland EM. Accuracy of C - Reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2017 Dec;42:129-137.

Delgado, A., Guddati, A. Infections in Hospitalized Cancer Patients. *World Journal of Oncology*, North America, 12, dec. 2021.

Ehl S, Gering B, Bartmann P, et al. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1997;99:216–21.

Elhadi, M., Khaled, A. & Msherghi, A. Infectious diseases as a cause of death among cancer patients: a trend analysis and population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Infect Agents Cancer* **16**, 72 (2021).

Eliakim-Raz N, et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2013 Oct;68(10):2183-91. doi: 10.1093/jac/dkt177.

GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562. PMID: 33069326; PMCID: PMC7567026.

Georges, Q., Azoulay, E., Mokart, D. et al. Influence of neutropenia on mortality of critically ill cancer patients: results of a meta-analysis on individual data. *Crit Care* **22**, 326 (2018)

Grønn, M., Slørdahl, S.H., Skrede, S. et al. C-reactive protein as an indicator of infection in the immunosuppressed child. *Eur J Pediatr* **145**, 18–21 (1986).

Haddad HE, Chaftari AM, Hachem R, Michael M, Jiang Y, Yousif A, Raad S, Jordan M, Chaftari P, Raad I. Procalcitonin Guiding Antimicrobial Therapy Duration in Febrile Cancer Patients with Documented Infection or Neutropenia. *Sci Rep*. 2018 Jan 18;8(1):1099.

Holmes, Natasha E et al. The rise of antimicrobial resistance: a clear and present danger. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Jun;9(6):645-8. doi: 10.1586/eri.11.49.

Kenji Kubo, Yutaka Kondo, Jumpei Yoshimura, Kazuya Kikutani & Nobuaki Shime (2022) Short-versus prolonged-course antibiotic therapy for sepsis or infectious diseases in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis, *Infectious Diseases*, 54:3, 213-223, DOI: 10.1080/23744235.2021.2001046.

Kulkarni AP. Immunocompromised hosts: Infections and biomarkers. *South Asian J Cancer* **2013**;2:209-10

Kyriazopoulou E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Antimicrobial Stewardship Using Biomarkers: Accumulating Evidence for the Critically Ill. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar 9;11(3):367

Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):166-71.

- Manu S Menon, Simbita Marwah, Mihir Mehta, Arya D Dipak. Diagnostic accuracy of c-reactive protein in immunocompromised patients with sepsis in intensive care units. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2015; 5(3): 166-169. doi:10.5455/njppp.2015.5.2011201410
- Matsumoto T, Fujita M, Hirota T, Takeda S, Hirano R, Uchino J, Harada T, Watanabe K. Elevation of serum C-reactive protein predicts failure of the initial antimicrobial treatment for febrile neutropenia with lung cancer. *J Infect Chemother*. 2013 Apr;19(2):202-7. doi: 10.1007/s10156-012-0474-8. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23053498.
- Michaud CM. Global Burden of Infectious Diseases. *Encyclopedia of Microbiology*. 2009;444-454. doi:10.1016/B978-012373944-5.00185-1.
- Nanayakkara AK, Boucher HW, Fowler VG Jr, Jezek A, Outtersson K, Greenberg DE. Antibiotic resistance in the patient with cancer: Escalating challenges and paths forward. *CA Cancer J Clin*. 2021 Nov;71(6):488-504. doi: 10.3322/caac.21697. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34546590.
- O'Neill J. Review on antimicrobial resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London (UK). 2016
- Oliveira, CF et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2336-43.
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15. doi: 10.1186/cc8872. Epub 2010 Feb 9. PMID: 20144219; PMCID: PMC2875530.
- Póvoa P et al. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multicenter prospective observational study. *Crit Care*. 2011 Jul 15;15(4):R169.
- Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun 15;40(12):1855-7. doi: 10.1086/430382. Epub 2005 Apr 27. PMID: 15909277.
- Póvoa P, Salluh JI. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Ann Intensive Care*. 2012 Jul 23;2(1):32.
- Póvoa P, Souza-Dantas VC, Soares M, Salluh JF. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Crit Care*. 2011;15(3):R129. doi:10.1186/cc10242
- Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013 Dec 11;17(6):R291. doi: 10.1186/cc13157. PMID: 24330744; PMCID: PMC4056085.
- Rabello LSCF; Póvoa P, et al. Patterns of C reactive protein ratio predicts outcomes in healthcare – associated pneumonia in critically ill patients with cancer. *Journal of Critical Care* .2017 231-23.

Raitakari M, Mansikkaniemi K, Marniemi J, et al. Distribution and determinants of serum high-sensitive C-reactive protein in a population of young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Intern Med* 2005;258:428–34.

Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, Cohen J, Findlay D, Gyssens I, Heuer OE, Kahlmeter G, Kruse H, Laxminarayan R, Liébana E, López-Cerero L, MacGowan A, Martins M, Rodríguez-Baño J, Rolain JM, Segovia C, Sigauque B, Tacconelli E, Wellington E, Vila J. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015 Apr 16;6:22-9. doi: 10.1016/j.nmni.2015.02.007.

Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther.* 2017 Mar;6(1):69-83.

Safdar A, Bodey G, Armstrong D. Infections in Patients with Cancer: Overview. *Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases.* 2011 Jan 4:3–15. doi: 10.1007/978-1-60761-644-3_1. PMID: PMC7122113.

Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection.* 2008 Jun;36(3):213-9

Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, Teixeira PJ. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2006;10(5):R125. doi: 10.1186/cc5036. PMID: 16956405; PMID: PMC1751074.

Seymour CW, Gesten F, Prescott HC et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017 Jun 8;376(23):2235-2244.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMID: PMC4968574.

Stern A, Carrara E, Bitterman R et al. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD012184.

Szalai AJ, VanCott JL, McGhee JR, et al. Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice. *Infect Immun* 2000;68:5652–6.

Takahashi N, Imaeda T, Nakada TA, Oami T, Abe T, Yamao Y, Nakagawa S, Ogura H, Shime N, Matsushima A, Fushimi K. Short- versus long-course antibiotic therapy for sepsis: a post hoc analysis

of the nationwide cohort study. *J Intensive Care*. 2022 Oct 29;10(1):49. doi: 10.1186/s40560-022-00642-3. PMID: 36309710; PMCID: PMC9617305.

Tamma PD, Avdic E et al. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med*. 2017 Sep 1;177(9):1308-1315.

Tansarli, Giannoula S. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Aug 27;62(9).

Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999; 7:169–77.

van der Does Y, Limper M, Schuit SC, Poley MJ, van Rosmalen J, Ramakers C, Patka P, van Gorp EC, Rood PP. Higher diagnostic accuracy and cost-effectiveness using procalcitonin in the treatment of emergency medicine patients with fever (The HiTEMP study): a multicenter randomized study. *BMC Emerg Med*. 2016 Apr 6;16:17.

Vincent, J. L.; Donadello, K.; Schmit, X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin*, v. 27, n. 2, p. 241-51, Apr 2011. ISSN 1557-8232

von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, Gayet-Ageron A, Huttner B, Kohler P, Lemmenmeier E, McCallin S, Rossel A, Harbarth S, Kaiser L, Bochud PY, Huttner A. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jun 2;323(21):2160-2169. doi: 10.1001/jama.2020.6348. PMID: 32484534; PMCID: PMC7267846.

Wilson T, Cooksley T, Churchill S, Radford J, Dark P. Retrospective analysis of cancer patients admitted to a tertiary centre with suspected neutropenic sepsis: Are C-reactive protein and neutrophil count useful prognostic biomarkers? *J Intensive Care Soc*. 2018 May;19(2):132-137. doi: 10.1177/1751143717741248. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29796070; PMCID: PMC5956692.

Wirz Y et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *CritCare*. 2018 Aug 15;22(1):191.

World Health Organization. Antibiotic Resistance [Internet]. Geneva (CH). 2020 Jul 31.

Yahav D et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019 Sep 13;69(7):1091-1098.

Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;21:602–5

Zembower TR. Epidemiology of infections in cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2014;161:43-89. doi:10.1007/978-3-319-04220-6_2.

Zorina, T., Styche, A. (2015). Infectious Diseases in Cancer Patients: An Overview. In: Shurin, M., Thanavala, Y., Ismail, N. (eds) *Infection and Cancer: Bi-Directorial Interactions*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20669-1_14.

ANEXO A – FATORES PREDISPOENTES A INFECCÃO EM PACIENTES COM CÂNCER.

Factors predisposing to infection in cancer patients
Host factors
Disrupted anatomical barriers
Humoral immunodeficiencies
Cell-mediated immunodeficiencies
Organ dysfunction
Concurrent illnesses and past infections
Nutritional status
Psychological stress
Treatment-associated factors
Surgery
Radiation therapy
Immunosuppressant therapies
Chemotherapy
Biological response modifiers
Antimicrobial use
Diagnostic and invasive procedures
Central venous catheters
Urinary catheters
Tracheostomy
Blood transfusions

(ZEMBOWER *et al.*, 2014)

ANEXO B - FATORES QUE AUMENTAM O RISCO DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM TUMORES SÓLIDOS.

Factors that increase the risk of infection in patients with solid tumors

Risk factor(s) ^a	Additional explanatory comments
Neutropenia	Chemotherapy, radiation therapy, bone marrow infiltration with tumor, drugs (e.g., ganciclovir)
Disruption of anatomic barriers (e.g., skin, mucosal surfaces)	Chemotherapy (mucositis), radiation therapy, vascular access catheters, urinary catheters, percutaneous endoscopic gastrostomy tubes and other medical devices, surgical/diagnostic procedures
Obstruction due to primary or metastatic tumor	Airways: post-obstructive pneumonia, lung abscess, empyema, fistula formation (e.g., broncho-pleural or trachea-esophageal) Biliary tract: ascending cholangitis, hepatic and pancreatic abscess Bowel: bowel obstruction, necrosis, perforation, peritonitis, hemorrhage Urinary tract: urinary tract infection, renal abscess, prostatitis or prostatic abscess
Procedure and devices	Diagnostic/therapeutic surgery: surgical site infections, wound dehiscence, abscess formation Shunts: disseminated infection (bacteremia) shunt-related infections such as meningitis/ventriculitis, hepato-biliary infections, complicated urinary tract infections Prosthetic devices: infected prosthesis, osteomyelitis and/or septic arthritis, local abscess formation, disseminated infection
Miscellaneous factors	Age, nutritional status, prior antibiotic exposure, loss of gag reflex

^a Multiple risk factors frequently occur in the same patient

(ZEMBOWER *et al.*, 2014)

APÊNDICE A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPORTAMENTO DA PROTEÍNA C REATIVA E DURAÇÃO DA TERAPIA ANTIMICROBIANA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS COM INFECÇÃO

Pesquisador: Vandack Alencar Nobre Jr

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 39519720.8.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.512.869

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), centro terciário de referência para o estado de Minas Gerais. O HC-UFMG é um hospital universitário, público e geral que possui atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência no sistema municipal e estadual de Saúde no atendimento aos pacientes portadores de patologias de média e alta complexidade. O hospital recebe diariamente importante número de pacientes referenciados para cuidados em oncologia, quimioterapia e suas possíveis intercorrências (dados não publicados). Serão considerados para potencial inclusão todos pacientes adultos (idade maior ou igual a 18 anos), com diagnóstico de doença oncológica, internados no HC –UFMG com internações nos últimos dois a três anos. A depender do número de pacientes selecionados no período, o tempo de estudo poderá ser adaptado com finalidade de aprimorar o poder estatístico e fidelidade dos resultados. Em contato com o centro de internação do hospital foram informadas 1806 internações em 2019 e 1956 internações em 2018 com os códigos “intercorrências oncológicas” e “tratamento de doenças oncológicas”. De acordo com estudos epidemiológicos em nossa população de interesse mais de 60% dos casos estão relacionados a neoplasias sólidas e cerca de 50% das intercorrências estão relacionadas a quadros infecciosos. Espera-se algo em torno de 250 pacientes com possibilidade

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.512.869

de inclusão por ano analisado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o comportamento dos níveis séricos de PCR em pacientes oncológicos em uso de terapia antibiótica e sua associação com a resposta terapêutica.

Objetivo Secundário:

Identificar subgrupos de pacientes com boa resposta e má resposta em relação ao comportamento da PCR. Identificar dentre os subgrupos de boa e má resposta os que receberam terapia antibiótica curta (7 dias) e terapia antibiótica longa (> 7 dias). Comparar desfechos clínicos e de segurança entre os indivíduos que receberam terapia antibiótica curta (7 dias) versus terapia longa (>7 dias) dentre cada subgrupo de resposta da PCR. Comparar a ocorrência de efeitos adversos associados a antimicrobianos entre os pacientes com cursos curtos e longos de terapia antibiótica.

Elaborar um fluxograma de tomada de decisão, baseado no comportamento dos níveis séricos de PCR e na evolução clínica, que permita propor com segurança cursos mais curtos de antibioticoterapia nesta população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de dados de prontuários e exames laboratoriais, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente no referido serviço. O sigilo das informações levantadas será assegurado pelo Termo de Compromisso e Confidencialidade, o qual garante que estas informações não serão divulgadas fora deste projeto.

Benefícios:

Este projeto poderá propiciar avanços científicos e influenciar diretamente a prática médica. A avaliação retrospectiva das dosagens de PCR e evolução infecciosa do paciente permitirão estabelecer um subgrupo de pacientes oncológicos que se beneficie de menor duração da terapia com antibióticos. Dessa forma, poderão ser reduzidos custos, ocorrência de efeitos colaterais associados aos antibióticos e emergência de cepas bacterianas resistentes. Esse último representa um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Por fim, a redução do uso de antibióticos limitará a ocorrência de superinfecções, como aquelas causadas pelo *Clostridium difficile*. Propõe-

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.512.888

se uma avaliação de custo-efetividade a partir dos resultados do presente estudo. Estima-se que o uso do biomarcador aqui pesquisado trará também benefícios econômicos (e.g., redução do uso de antibióticos, redução da emergência de bactérias multirresistentes, redução da duração da permanência hospitalar).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo retrospectivo conduzido em centro de referência para média e alta complexidade em oncologia. Serão incluídos adultos (idade 18 anos), que estiveram internados no HC-UFMG durante os anos de 2018 e 2019, podendo ser estendido de acordo com disponibilidade de dados. Serão coletados dados clínicos e laboratoriais, incluindo a determinação do comportamento dos níveis séricos de PCR durante os primeiros 7 dias de terapia antibiótica. Serão avaliados a duração da terapia antibiótica e a resposta ao tratamento, utilizando definições pré-estabelecidas em protocolo, assim como efeitos adversos potencialmente associados a esses fármacos. A caracterização de boa e má resposta à terapia antibiótica será definida por dois médicos infectologistas, de forma independente.

Nesta versão, o pesquisador responde às diligências deste CEP.

RESPOSTA DE PENDÊNCIAS:

PENDÊNCIA

“Como os dados serão coletadas a partir do histórico clínico individualizado do paciente, se faz imprescindível o consentimento do participante para inclusão de seus dados. Conforme a Resolução CNS 510/16, a obtenção do consentimento pode ser feita através de outros meios (ex: telefone).

Projeto pendente porque, embora os pesquisadores justifiquem o pedido de dispensa do TCLE, por se tratar de estudo de dados retrospectivos, que serão obtidos em prontuários eletrônicos utilizados no HC/UFMG e que manterão o sigilo assinando o TCUD, pede-se que o TCLE seja incluído e usado em todos os participantes/responsáveis possíveis, reservando-se o uso do TCUD somente para aqueles inacessíveis”

RESPOSTA:

Trata-se de estudo de desenho retrospectivo, baseado em informações disponíveis em prontuários médicos, triadas inicialmente de forma individual, mas trabalhadas e elaboradas coletivamente em forma de banco de dados. Reforçamos que dessa forma o trabalho não tem impacto sobre os cuidados dos pacientes e não oferece riscos aos mesmos, nem mesmo de quebra de sigilo, sendo

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.512.869

esta assegurada pelo TCUD. Pelo caráter retrospectivo, não é possível contato direto entre pesquisadores e pacientes da população de estudo. Essas características em nossa visão tornam o uso do TCLE inviável sendo solicitado a dispensa do TCLE conforme resolução CNS 510, capítulo III, artigo 16, parágrafo 1.

Haja vista pendência em relação ao TCLE, o mesmo será incluído e usado sempre que possível, com consideração para as referidas restrições na grande maioria dos casos.

Documentos em que a informação foi alterada: TCLE e Projeto detalhado.

As pendências foram atendidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nesta versão, foram submetidos os seguintes documentos:

- Informações básicas do projeto atualizada;
- Novo TCLE;
- Carta resposta às diligências do CEP;
- Projeto detalhado atualizado.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos, SMJ, favoráveis a aprovação do projeto "COMPORTAMENTO DA PROTEÍNA C REATIVA E DURAÇÃO DA TERAPIA ANTIMICROBIANA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS COM INFECÇÃO".

Pesquisador Responsável: Vandack Alencar Nobre Jr

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 4.512.889

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1584936.pdf	05/01/2021 22:14:54		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLENOVO_05_01.pdf	05/01/2021 22:14:24	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA_05_01.pdf	05/01/2021 22:09:34	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhado_05_01_21_NOVO.pdf	05/01/2021 22:04:53	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Parecer Anterior	ParecerGEP.pdf	22/10/2020 10:54:27	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecer_onco.pdf	09/10/2020 14:08:34	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_TI.pdf	09/10/2020 14:08:22	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecer_CLM.pdf	09/10/2020 14:07:51	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Outros	TCUDpronto.pdf	08/10/2020 08:47:51	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Outros	Parecer_departamento.pdf	08/10/2020 08:45:56	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_dispensa_TCLE.docx	25/09/2020 10:14:57	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PCR_onco_24_09_20.pdf	25/09/2020 10:10:22	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_final_PCR_onco.pdf	25/09/2020 10:05:28	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.512.889

BELO HORIZONTE, 27 de Janeiro de 2021

Assinado por:
Crissia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICE B - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS REALIZADA NA PLATAFORMA REDCAP®.

Comportamento da proteína C reativa e duração da terapia antimicrobiana em pacientes oncológicos com infecção.

Page 1

Identificação

Study ID

Prontuário

Data de inclusão no estudo

Nome

Date of birth

Age (years)

Sex

Female Male

Índice de Comorbidades de Charlson

(<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci#use-cases>)

Uso para Cálculo do índice:

<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci#use-cases>

Hipertensão?

Não
 Sim

Diabetes?

Não
 Sim

Insuficiência cardíaca com FEVE reduzida? (LVEF ≤40%)

Não
 Sim

Doença arterial coronariana?

Não
 Sim

Doença renal crônica?

Não
 Sim

Doença hepática crônica?

Não
 Sim

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica?

Não
 Sim

Tabagismo?

Não
 Sim

12.09.2022 18:44

projectredcap.org



Page 2

Etilismo?

Não
 Sim

Dados da Internação

Study ID	_____
Data da internação	_____
Data do início da antibioticoterapia	_____
Passagem por CTI?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
Tempo de CTI	_____ (Dias)

Epidemiologia Da Neoplasia

Study ID _____

Ano do diagnóstico _____

Localização

- Mama Ovário Próstata
 Pulmão Ca Urotelial e Rins
 Pâncreas Pele Oculto
 Partes Moles Esôfago
 Útero Células Germinativas
 Colorectal Cabeça e Pescoço
 Gastrointestinal não colorretal
 Tecido Hematopoiético
 Sistema Nervoso Central

Tipo Histológico

- Adenocarcinoma Outros Carcinomas
 Histiocitoma Sarcoma
 Carcinosarcoma Carcinoma de células escamosas,
 Carcinoma ductal invasor,
 Carcinoma lobular Carcinoma pouco diferenciado,
 Pulmão não pequenas células,
 Sarcoma de partes moles,
 Melanoma Neuroendócrino
 Gliomas. Outros
 Carcinoma ductal in situ
 Linfoma difuso de grandes células B
 Linfoma não Hodgkin

Estadiamento

- I "Local" II "Localmente avançado"
 III "Invasão linfonodal"
 IV "Metastático"

Atividade da Doença

- Remissão (> 3 meses sem QT e sem evidencia de doença mensurável).
 Ativa (em QT ou menos de 3 meses de QT).
 Recorrência (retorno da doença pelo menos após 3 meses sem tto e sem evidência de doença). Progressão (aumento objetivo do volume e/ou sítios da doença).

Finalidade do tratamento

- Adjuvante: tto após ressecção completa da lesão, na ausência de doença residual mensurável, geralmente dura 3-6 meses)
 Neoadjuvante (prévio): antes da cirurgia, com proposta de downstaging da doença.
 Curativo (tumores germinativos): por exemplo, testículo, ovário de células germinativas-, e linfomas de alto grau ..)
 Paliativo: (doença sem possibilidade de cura > habitualmente quando há metástase ou recidiva da doença). Não se aplica

Tratamento oncológico específico

Study ID	
Quimioterapia?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
Tipo de regime	<input type="radio"/> Monoquimioterapia <input type="radio"/> Poliquimioterapia
Fármacos Utilizados	<input type="checkbox"/> Platinas (Cisplatina, Carboplatina...) <input type="checkbox"/> Antracíclicos (Doxorrubicina, epirrubina...) <input type="checkbox"/> Taxanes (Docetaxel, paclitaxel...) <input type="checkbox"/> Agentes Alquilantes (Ifosfamida, ciclofosfamida) <input type="checkbox"/> (FOLFOX, FLOX, bFOL...) <input type="checkbox"/> Oxaliplatina + Fluoruracil + leucovorin. <input type="checkbox"/> (FOLFIRI, IFL...) Irinotecano + Fluoruracil + leucovorin. <input type="checkbox"/> FOLFIRINOX - Oxaliplatina + irinotecano Fluoruracil + leucovorin (geralmente fazemos o modificado, que é o mFOLFIRINOX) <input type="checkbox"/> FLOT (Oxaliplatina + Fluoruracil + leucovorin + docetaxel) <input type="checkbox"/> Gencitabina <input type="checkbox"/> Capecitabina <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Não encontrado
Radioterapia?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
Tempo da última sessão de RT	<input type="radio"/> Menor ou igual a 8 semanas (Efeito da RT). <input type="radio"/> Maior que 8 semanas.
Concomitante a QT?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
Corticoterapia?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
Dose equivalente de prednisona.	<input type="radio"/> < 0,5mg/kg/dia <input type="radio"/> > 0,5 < 1mg/kg/dia <input type="radio"/> > 1,1mg/kg/dia

Características do contexto infeccioso

Study ID	
Critérios	<input type="radio"/> Clínicos <input type="radio"/> Clínicos + confirmação microbiológica
Infecção	<input type="radio"/> Comunitária <input type="radio"/> Associada à assistência
Foco Infeccioso	<input type="radio"/> Abdominal <input type="radio"/> Corrente sanguínea <input type="radio"/> Dispositivo <input type="radio"/> Endocardite <input type="radio"/> Partes moles <input type="radio"/> Pulmonar <input type="radio"/> Sistema nervoso central <input type="radio"/> Urinário <input type="radio"/> Não identificado <input type="radio"/> Ferida operatória <input type="radio"/> Cateter Venoso Profundo <input type="radio"/> Biliar <input type="radio"/> Tumor (Necrose tumoral)
Culturas positivas?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Hemocultura <input type="radio"/> Urocultura <input type="radio"/> Aspirado traqueal <input type="radio"/> Cultura de Tecido <input type="radio"/> Outras Secreções <input type="radio"/> Cateter <input type="radio"/> Dispositivo
Culturas Positivas? (2)	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Hemocultura <input type="radio"/> Urocultura <input type="radio"/> Aspirado traqueal <input type="radio"/> Cultura de Tecido <input type="radio"/> Outras Secreções <input type="radio"/> Cateter <input type="radio"/> Dispositivo
Microorganismo Isolado	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Escherichia coli <input type="radio"/> Proteus mirabilis <input type="radio"/> Polimicrobiano <input type="radio"/> Enterococcus faecalis <input type="radio"/> Corynebacterium sp <input type="radio"/> Klebsiella pneumoniae <input type="radio"/> Staphylococcus aureus <input type="radio"/> Streptococcus pyogenes. <input type="radio"/> Streptococcus pneumoniae <input type="radio"/> Pseudomas aruginosa <input type="radio"/> Enterobacter sp <input type="radio"/> Citrobacter freundii <input type="radio"/> Acinetobacter baumannii <input type="radio"/> Streptococcus sp <input type="radio"/> Staphylococcus sp <input type="radio"/> Serratia marcescens

Microorganismo Isolado 2	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Escherichia coli <input type="radio"/> Proteus mirabilis <input type="radio"/> Polimicrobiano <input type="radio"/> Enterococcus faecalis <input type="radio"/> Corynebacterium sp <input type="radio"/> Klebsiella pneumoniae <input type="radio"/> Staphylococcus aureus <input type="radio"/> Streptococcus pyogenes. <input type="radio"/> Streptococcus pneumoniae <input type="radio"/> Pseudomonas aeruginosa <input type="radio"/> Enterobacter sp <input type="radio"/> Citrobacter freundii <input type="radio"/> Acinetobacter baumannii <input type="radio"/> Streptococcus sp <input type="radio"/> Staphylococcus sp <input type="radio"/> Serratia marcescens		
Microorganismo isolado 3	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Escherichia coli <input type="radio"/> Proteus mirabilis <input type="radio"/> Polimicrobiano <input type="radio"/> Enterococcus faecalis <input type="radio"/> Corynebacterium sp <input type="radio"/> Klebsiella pneumoniae <input type="radio"/> Staphylococcus aureus <input type="radio"/> Streptococcus pyogenes. <input type="radio"/> Streptococcus pneumoniae <input type="radio"/> Pseudomonas aeruginosa <input type="radio"/> Enterobacter sp <input type="radio"/> Citrobacter freundii <input type="radio"/> Acinetobacter baumannii <input type="radio"/> Streptococcus sp <input type="radio"/> Staphylococcus sp <input type="radio"/> Serratia marcescens		
Perfil de Resistência MDR: "Antimicrobial resistance shown by a species of microorganism to at least one antimicrobial drug in three or more antimicrobial categories"	<input type="radio"/> Não se aplica <input type="radio"/> Sensível <input type="radio"/> ESBL <input type="radio"/> MRSA <input type="radio"/> Multidrug-resistant (MDR) <input type="radio"/> VRE		
Neutropenia?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim		
Faixa de Neutropenia	< 100	100 - 500	501 - 1000
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uso Fator estimulador de colônias de granulócitos? (granulokine/filgastrim)	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim		
Febre?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim		
Neutrofilia? (Valores acima do LSN)	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim		
Sepse? (Sepsis 3)	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim		
Choque Séptico? (Sepsis 3)	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim		
Uso para Cálculo do SOFA	https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score		
SOFA D0 ATB	_____		

Uso de antibiótico?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
Antibiótico Utilizado 1	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Piperacilina + tazobactam <input type="radio"/> Meropenem <input type="radio"/> Clavulin <input type="radio"/> Azitromicina <input type="radio"/> Claritromicina <input type="radio"/> Cefepime <input type="radio"/> Metronidazol <input type="radio"/> Ampicilina + Sulbactam <input type="radio"/> Oxacilina <input type="radio"/> Ampicilina <input type="radio"/> Vancomicina <input type="radio"/> Ceftriaxona <input type="radio"/> Ciprofloxacino <input type="radio"/> Tigeciclina <input type="radio"/> Polimixinas <input type="radio"/> Cefalexina <input type="radio"/> Gentamicina <input type="radio"/> Fluconazol <input type="radio"/> Teicoplanina <input type="radio"/> Amicacina <input type="radio"/> Sulfametoxazol + Trimetoprima <input type="radio"/> Ceftazidima
Antibiótico Utilizado 2	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Piperacilina + tazobactam <input type="radio"/> Meropenem <input type="radio"/> Clavulin <input type="radio"/> Azitromicina <input type="radio"/> Claritromicina <input type="radio"/> Cefepime <input type="radio"/> Metronidazol <input type="radio"/> Ampicilina + Sulbactam <input type="radio"/> Oxacilina <input type="radio"/> Ampicilina <input type="radio"/> Vancomicina <input type="radio"/> Ceftriaxona <input type="radio"/> Ciprofloxacino <input type="radio"/> Tigeciclina <input type="radio"/> Polimixinas <input type="radio"/> Cefalexina <input type="radio"/> Gentamicina <input type="radio"/> Fluconazol <input type="radio"/> Teicoplanina <input type="radio"/> Amicacina <input type="radio"/> Sulfametoxazol + Trimetoprima <input type="radio"/> Ceftazidima
Antibiótico Utilizado 3	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Piperacilina + tazobactam <input type="radio"/> Meropenem <input type="radio"/> Clavulin <input type="radio"/> Azitromicina <input type="radio"/> Claritromicina <input type="radio"/> Cefepime <input type="radio"/> Metronidazol <input type="radio"/> Ampicilina + Sulbactam <input type="radio"/> Oxacilina <input type="radio"/> Ampicilina <input type="radio"/> Vancomicina <input type="radio"/> Ceftriaxona <input type="radio"/> Ciprofloxacino <input type="radio"/> Tigeciclina <input type="radio"/> Polimixinas <input type="radio"/> Cefalexina <input type="radio"/> Gentamicina <input type="radio"/> Fluconazol <input type="radio"/> Teicoplanina <input type="radio"/> Amicacina <input type="radio"/> Sulfametoxazol + Trimetoprima <input type="radio"/> Ceftazidima
Tempo de Antibioticoterapia (dias)	_____
O desfecho Clínico da abordagem da infecção em curso foi julgado como satisfatório pela equipe assistente?	<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Parcialmente

Proteína C reativa

Study ID	_____
PCR D0	_____ (PCR à admissão)
PCR D1	_____ (PCR dia 1)
PCR D2	_____ (PCR dia 2)
PCR D3	_____ (PCR dia 3)
PCR D4	_____ (PCR dia 4)
PCR D5	_____ (PCR dia 5)
PCR D6	_____ (PCR dia 6)
PCR D7	_____ (PCR dia 7)
Dia de Pico da PCR	<input type="radio"/> D0 <input type="radio"/> D1 <input type="radio"/> D2 <input type="radio"/> D3 <input type="radio"/> D4 <input type="radio"/> D5 <input type="radio"/> D6 <input type="radio"/> D7 <input type="radio"/> D>7

a) Resposta Rápida:

- Queda do valor da PCR < 40% em relação ao valor de pico.

b) Resposta Lenta:

- Queda contínua da PCR mais lenta que a resposta rápida

c) Sem Resposta:

- Manutenção de valor de PCR > 80% do valor de pico/D0 de tratamento.

d) Resposta Bifásica:

- Queda inicial < 80% em relação ao D0 seguida de novo aumento > 80% tendo como referência D0 de tratamento.

Os grupos A e B serão considerados "boa resposta" e os grupos C e D serão considerados como "má resposta".

Boa resposta

Má resposta

Comportamento da proteína C reativa e duração da terapia antimicrobiana em pacientes oncológicos com infecção.

Page 1

Desfechos primários: Falha terapêutica ao longo de 30 dias de internação.

Study ID

Óbito?

Yes No

Recorrência clínica da infecção índice?
Caracterizar melhor. Artigo 7x14.

Yes No
(Conforme definição da equipe assistente, levando a reinício de terapia antibiótica.)

Persistência ou novas culturas positivas?

Yes No
(Identificado mesmo microrganismo causador da infecção índice.)

Comportamento da proteína C reativa e duração da terapia antimicrobiana em pacientes oncológicos com infecção.

Page 1

Desfechos secundários

Study ID

Colite associada ao Clostridium difficile?

Yes No

Emergência de microorganismo multirresistente?

Yes No
(Isolado em amostra clínica ou de vigilância durante a mesma internação, desde que não tenha sido o agente etiológico da infecção índice)

Duração da internação hospitalar

(Em dias.)