

## INFECÇÃO EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS

### Avaliação Retrospectiva de Fatores de Risco e da Eficácia Terapêutica

EDUARDO D. VELASCO<sup>1</sup>, CARLOS ALBERTO MARTINS<sup>2,3</sup>, ERALDO VIDAL<sup>3</sup>

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

#### RESUMO

*Com o objetivo de avaliar fatores de risco durante episódios infecciosos em pacientes neutropênicos, foi realizado um estudo retrospectivo onde analisamos os prontuários de 209 pacientes internados no Instituto Nacional de Câncer, que apresentaram 317 episódios febris durante um período de 36 meses. A evolução dos processos infecciosos nos pacientes neutropênicos foi profundamente alterada por fatores de risco, tais como o grau de neutropenia, a presença de bacteriemias, infiltrados pulmonares e trombocitopenias graves (menos de 30 mil células por mm<sup>3</sup>). Numa análise univariada, a ocorrência desses fatores correspondeu a uma alta taxa de mortalidade. Todas essas variáveis de risco apresentaram uma incidência significativamente aumentada em pacientes gravemente neutropênicos (menos de 100 células por mm<sup>3</sup>). Houve uma correlação expressiva entre a gravidade da neutropenia e a presença concomitante de bacteriemias, infiltrados pulmonares e trombocitopenias graves. Os pacientes que desenvolveram bacteriemias ou apresentaram um baixo número de plaquetas tiveram maior incidência de infiltrados pulmonares e, conseqüentemente, alta taxa de mortalidade. Não houve diferença estatística significativa quanto à eficácia terapêutica antimicrobiana entre as diversas associações empregadas. Porém, a presença da amicacina no esquema inicial terapêutico foi responsável por uma alta taxa de eficácia e, nos esquemas em que foi introduzida após modificações, correspondeu a um percentual adicional importante de melhora clínica do processo infeccioso.*

**UNITERMOS:** infecção, neutropenia, fatores de risco.

#### INTRODUÇÃO

Com o advento de novas drogas e esquemas quimioterápicos e o desenvolvimento tecnológico no suporte hematológico aos pacientes com neutropenias malignas, a infecção tornou-se a maior causa de morbidade e mortalidade destes pacientes.

Diversos estudos têm mostrado a relação direta do número de episódios infecciosos com o número de neutrófilos circulantes, com as infecções mais graves ocorrendo a níveis de menos de 100 granulócitos por mm<sup>3</sup><sup>1, 2</sup>. A presença de neutropenia é responsável pela ausência dos sinais clássicos de inflamação. A febre, contudo, está invariavelmente presente e freqüentemente

é o sinal mais precoce da infecção. Cerca de 60% dos episódios febris em pacientes neutropênicos com neoplasias malignas são de origem infecciosa<sup>1-3</sup>. Embora a neutropenia seja o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de uma infecção, certas variáveis podem alterar profundamente a evolução e o prognóstico do processo infeccioso. Pacientes neutropênicos apresentam maior freqüência de bacteriemias associadas com pneumonias, quando comparadas com pacientes neoplásicos que mantêm contagem granulocítica normal<sup>1, 2</sup>. Bacteriemia por microorganismos gram-negativos é uma manifestação grave de infecção em pacientes neutropênicos, estando associada a um prognóstico mais sombrio e a uma alta taxa de mortalidade<sup>3, 4</sup>.

Trabalho da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Instituto Nacional de Câncer. <sup>1</sup>Médico, Presidente da CCIH. <sup>2</sup>Médico, membro da CCIH. <sup>3</sup>Farmacêutico bioquímico, coordenador do Setor de Bacteriologia do INCA e Membro da CCIH. Agradecimentos: à Dr.<sup>ª</sup> Margareth Jane L. de Carvalho, pela ajuda na coleta de dados; ao Dr. Joel F. Gonçalves e Sr. Delzir A. Mathias, pela orientação na análise estatística e a Mônica Georg e Arli Soares, pelos serviços administrativos. Especiais agradecimentos a Marcelle Pithon de Athayde. Endereço para correspondência: Praça Cruz Vermelha, 23. CEP 20230. Rio de Janeiro, RJ

Entre os pacientes neutropênicos com neoplasias hematológicas malignas que desenvolvem febre e infiltrado pulmonar na radiografia de tórax (Síndrome de pneumonite febril), a taxa de mortalidade é cinco vezes maior, quando comparada aos neutropênicos com febre, porém sem infiltrado pulmonar<sup>5</sup>. Os pacientes trombocitopênicos com síndrome hemorrágica podem apresentar hemorragia pulmonar associada a outros processos, especialmente infecciosos, alterando profundamente a evolução da doença de base e a conduta, tanto diagnóstica quanto terapêutica<sup>5-7</sup>. Nos últimos 10 a 15 anos, diversos centros têm usado combinações de antibióticos para o tratamento empírico dos pacientes neutropênicos febris, usando drogas de atividade preferivelmente sinérgica, de amplo espectro e baixa toxicidade, no intuito de aumentar a sobrevivência destes pacientes.

Com o objetivo de estudar os fatores de risco que poderiam alterar a evolução da doença infecciosa em pacientes neutropênicos internados no Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro (INCa), realizamos um trabalho retrospectivo, abrangendo um período de 36 meses, e estudamos a importância e o risco do grau de neutropenia, dos infiltrados pulmonares, das trombocitopenias e das bacteriemias em relação à incidência desses fatores durante os episódios febris e à eficácia da terapia antimicrobiana instituída.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Critérios para elegibilidade*

Foram selecionados pacientes internados nos serviços oncológicos não-cirúrgicos do INCa que apresentaram neutropenia devido à doença de base ou induzida por quimioterapia antineoplásica associada à febre interpretada como sendo devida a um processo infeccioso e uso de antibioticoterapia endovenosa para tratamento da infecção. A neutropenia foi definida como uma contagem absoluta de neutrófilos igual ou inferior a 1.000 células por mm<sup>3</sup>. Considerou-se febre de origem infecciosa a existência de dois relatos (no mesmo dia) de temperatura axilar igual ou acima de 38°C, com duração mínima de duas horas (cada uma medida com quatro horas, no mínimo, de intervalo), ou um único relato de temperatura axilar igual ou superior a 38,6°C, sempre não-relacionado à administração de hemoderivados ou outras substâncias pirogênicas. Consideramos no estudo como episódio infeccioso ou febril o início da manifestação clínica até o término por avaliação

clínico-laboratorial do processo infeccioso. Todos os pacientes do estudo fizeram uso de antibioticoterapia sistêmica.

### *Critérios diagnósticos, definições e avaliação clínico-laboratorial*

A febre de origem desconhecida foi considerada nos casos em que a avaliação clínica ou microbiológica não revelou um sítio ou um microorganismo indicador de infecção durante o período febril em estudo.

Na avaliação do grau de neutropenia, definiu-se neutropenia grave quando a contagem granulocítica era inferior a 100 células por mm<sup>3</sup>; neutropenia moderada de 101 a 500 células por mm<sup>3</sup> e neutropenia leve de 501 a 1.000 células por mm<sup>3</sup>.

Bacteriemia foi definida como a presença de sinais e sintomas apropriados de infecção sistêmica, em associação a uma ou mais hemoculturas positivas. O infiltrado pulmonar, como imagem de hipotransparência pulmonar intersticial e/ou alveolar, uni ou bilateral, compatível com um processo inflamatório de acordo com interpretação do médico assistente ou laudo radiológico. Considerou-se trombocitopenia grave quando a contagem plaquetária era igual ou inferior a 30 mil células por mm<sup>3</sup>. As contagens sanguíneas leucocitárias e plaquetárias foram determinadas em intervalos de dois ou três dias em média, durante o período infeccioso. Definimos como diátese hemorrágica ou síndrome hemorrágica o sangramento espontâneo evidente por dois ou mais sítios topográficos, ou por apenas um órgão considerado como vital, tal como o trato gastrointestinal, o sistema nervoso central, o trato geniturinário e a retina.

Nos casos em que se constatou neutropenia no dia da internação, isto é, sem relato no prontuário de leucogramas prévios evidenciando granulocitopenia, consideramos esta data como dia 1, para critério de duração da neutropenia. Embora alguns pacientes tenham apresentado diversos episódios infecciosos para facilitar a apresentação do estudo, foram usados os termos "episódios infecciosos" e "pacientes com infecção", alternadamente.

### *Avaliação dos esquemas de antibioticoterapia endovenosa*

Todos os pacientes foram avaliados clínica e microbiologicamente, de acordo com o resultado da evolução do episódio infeccioso, permitindo-nos uma interpretação da eficácia terapêutica dos antibióticos.

Os episódios febris foram classificados como **tratados eficazmente**, quando o paciente apresentava defervescência do estado febril, com recuperação clínica sem novas culturas positivas, após o tratamento instituído por dois ou mais dias consecutivos. Classificamos como **tratamento ineficaz** quando o esquema de base requereu modificação, com a substituição do aminoglicosídeo ou da cefalosporina de primeira geração ou da carbenicilina, a critério do médico assistente, devido a uma piora clínica do processo infeccioso ou após o isolamento de microorganismos resistentes às drogas inicialmente administradas.

Os antibióticos usados por um período inferior a 48 horas não foram avaliados quanto à eficácia terapêutica, devido ao tempo insuficiente de terapia antimicrobiana.

## RESULTADOS

### *Características dos pacientes em estudo*

Foram estudados retrospectivamente, por um período de 36 meses, entre 1982 e 1985, 317 episódios de neutropenia e febre manifestadas em 209 pacientes.

Em 180 episódios os pacientes eram do sexo masculino e 137 do sexo feminino. A faixa etária variou de oito meses a 89 anos, sendo a idade mediana 12 anos.

Cento e sessenta e dois episódios febris (51,1%) ocorreram em pacientes com doença hematológica maligna (Tabela 1).

**TABELA 1** – Diagnóstico da doença de base – taxa de mortalidade

Doenças de base	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Leucemias lipoblásticas	70	08	11,4
Leucemias mieloblásticas	46	12	26,1
Linfomas de Hodgkin	07	01	14,3
Linfomas não-Hodgkin	39	12	30,8
Carcinomas	22	06	27,3
Tumores pediátricos	40	02	5
Sarcomas	36	03	8,3
Tumores germinativos	12	05	41,6
Outras	45	05	11,1

Quinze pacientes do estudo (7,2%) apresentaram-se na internação em estado grave, com sépsis, hipotensão arterial e diátese hemorrágica, sendo que 10 desses pacientes com doenças neoplásicas avançadas evoluíram para o óbito em menos de 72 horas de internação. Foram incluídos no estudo por preencherem todos os critérios de elegibilidade propostos no protocolo.

A maioria dos episódios de granulocitopenia foi devida à quimioterapia antineoplásica dirigida à doença maligna de base, com exceção de três episódios infecciosos em dois pacientes com diagnóstico de anemia aplásica grave, submetidos a transplantes de medula óssea; um episódio infeccioso em um paciente com doença de Hodgkin e síndrome mielodisplásica; três episódios febris em três pacientes com leucemia aguda e mais de 90% de células blásticas no sangue periférico; um episódio em um paciente com leucemia linfocítica crônica.

A Tabela 2 mostra que um maior número de episódios febris ocorreu na faixa inferior a 15 anos de idade (187 – 58,9%). A taxa de mortalidade global dos 317 episódios infecciosos em pacientes neutropênicos foi de 17%, sendo significativamente superior em pacientes acima de 50 anos (38,8% **versus** 13,0%;  $\chi^2 = 19,38$ ;  $p < 0,001$ ).

**TABELA 2** – Número de episódios febris por faixa etária e taxa de mortalidade

Faixa etária	Nº de episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Menos de 5 anos	96	8	8,3
6 a 15 anos	91	11	12,1
16 a 50 anos	81	16	19,7
Acima de 50 anos	49	19	38,8

**TABELA 3** – Grau de Neutropenia e taxa de mortalidade

Grau de Neutropenia	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
0 a 100 células	147	39	26,5 (*)
101 a 500 células	137	14	10,2
501 a 1000 células	3	1	3

(\*)  $\chi^2 = 12,43$ ;  $p < 0,001$

### *Avaliação clínica e laboratorial e mortalidade dos episódios infecciosos*

A Tabela 3 mostra que 284 episódios infecciosos (89,6%) se manifestaram em pacientes com contagem granulocítica inferior a 500 células por  $\text{mm}^3$ . Os episódios febris ocorridos nos pacientes neutropênicos graves apresentaram uma maior taxa de mortalidade quando comparados com os de neutropenia moderada ( $p < 0,001$ ). Cento e sessenta e seis pacientes permaneceram granulocitopênicos por um período de um a 15 dias, apresentando 269 episódios febris (84,9% dos episódios). Em 114 episódios, a duração da neutropenia antes do início da

antibioticoterapia endovenosa foi de um a três dias (Tabelas 4 e 5). Em 143 episódios febris, o tratamento empírico anti-infeccioso foi iniciado no mesmo dia da internação (45% dos episódios), sem conhecimento prévio da contagem granulocítica. Em 15 episódios febris, a antibioticoterapia foi iniciada antes dos pacientes desenvolverem neutropenia induzida pela quimioterapia antineoplásica.

**TABELA 4** – Duração total da neutropenia e taxa de mortalidade

Duração da Neutropenia	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
De 1 a 6 dias	146	25	17,1
De 7 a 15 dias	123	20	16,3
Acima de 16 dias	48	09	18,7

**TABELA 5** – Duração da neutropenia antes dos antibióticos – taxa de mortalidade

Duração da Neutropenia	No de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
De 1 a 3 dias	114	23	20,2
De 4 a 6 dias	24	05	20,8
Acima de 7 dias	21	04	19

**TABELA 6** – Sítios de origem infecciosa

	Nº de Episódios	Percentual (*)
Pulmonar	94	24,9
Orofaringe	72	19
Sistêmico	47	12,4
Urinário	43	11,4
Cutâneo	37	9,8
Desconhecido	59	15,6
Outros	26	6,9

**TABELA 7** – Grau de trombocitopenia – taxa de mortalidade

Contagem de Plaquetas	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Menor ou igual a 30.000 células	97	34	35 (*)
Acima de 30.000 células	220	20	9

(\*)  $\chi^2 = 32,10 - p < 0,001$

Os sítios mais comuns interpretados como de origem provável do processo infeccioso fo-

ram os pulmões (24,9%) e a região do orofaringe (19%). Em 59 episódios (15,6%) não se conseguiu identificar nenhuma topografia responsável pela infecção (Tabela 6). As Tabelas 7 e 8 mostram que as taxas de mortalidade durante os episódios febris, associados com trombocitopenias graves ou com infiltrados pulmonares, são significativamente elevadas quando comparadas com os episódios que apresentaram uma contagem plaquetária acima de 30 mil células por  $\text{mm}^3$ , ou não evidenciaram infiltrados pulmonares.

A Tabela 9 mostra que houve 55 hemoculturas positivas em 47 episódios febris. Oito pacientes tiveram dois microorganismos gram-negativos diferentes isolados em cada episódio febril com neutropenia. Os microorganismos aeróbicos gram-negativos foram os mais isolados nas hemoculturas (69,1%), sendo a **Enterobacter sp.**, o **Escherichia coli** e a **Klebsiella sp** responsáveis por 51% dos microorganismos.

Trinta episódios febris com bacteriemias por microorganismos gram-negativos apresentaram uma alta taxa de mortalidade (53,3% – 16 óbitos), enquanto que os 14 episódios de neutropenia com bacteriemia por gram-positivos tiveram uma taxa de 28,6% (quatro óbitos), o que não representou um dado estatístico significativo ( $\chi^2 = 2,35$ ;  $p < 0,1$ ).

Os episódios infecciosos com bacteriemias apresentaram uma significativa taxa de mortalidade em relação aos episódios febris sem hemoculturas positivas (44,7% **versus** 12,2% – Tabela 10).

Na Tabela 11, notamos que 91,5% dos episódios infecciosos com bacteriemias ocorreram quando a contagem granulocítica era inferior a 500 células por  $\text{mm}^3$ . Contudo, não houve grande significado estatístico ( $p < 0,2$ ) ao se comparar a incidência de bacteriemias em relação ao grau de neutropenia de zero a 100 células, com o de 101 a 500 células por  $\text{mm}^3$ . Existe, porém, significado estatístico quando analisamos a taxa de mortalidade dos episódios bacteriêmicos com neutropenia grave, comparados com a mortalidade das bacteriemias em pacientes com neutropenia moderada (61,5% **versus** 29,4%).

A Tabela 12 nos mostra que os episódios infecciosos com infiltrados pulmonares apresentaram uma maior incidência de bacteriemias quando comparados com os episódios sem manifestação radiológica pulmonar (24 **versus** 16). Não houve, porém, diferença significativa quanto à taxa de mortalidade entre os dois grupos (58,3% **versus** 31,2%).

TABELA 8 – Infiltrado pulmonar – taxa de mortalidade

	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Infiltrado pulmonar	112	37	33 (*)
Sem infiltrado pulmonar	151	10	6,6
Não-especificado	54	7	—

(\*)  $\chi^2 = 30,57$ ;  $p < 0,001$ 

A Tabela 13 mostra que existe uma relação significativa entre a incidência de infiltrado pulmonar e a taxa de mortalidade durante os episódios febris, que apresentaram trombocitopenia grave quando comparados com os episódios infecciosos, com contagem plaquetária acima de 30.000 células por  $\text{mm}^3$  e infiltrado pulmonar.

As Tabelas 14, 15 e 16 mostram que a incidência de infiltrado pulmonar aumenta significativamente à medida que decresce a contagem granulocítica. Do mesmo modo, quanto menor for o número de neutrófilos na presença de infiltrado pulmonar, maior será a taxa de mortalidade. As bacteriemias e trombocitopenias graves, que se manifestam ao mesmo tempo que os infiltrados pulmonares, apresentam uma incidência maior e significativa quando o grau de neutropenia é mais grave. Nestes casos, porém, ape-

TABELA 9 – Bacteriemias: microorganismos isolados

	Nº de Microorganismos	Percentual (%)
<i>Gram-negativos</i>	38	69,1
Enterobacter sp	12	21,8
E. coli	9	16,4
Klebsiella sp	7	12,7
P. aeruginosa	5	9,1
Outros	5	9,1
<i>Gram-positivos</i>	14	25,4
S. aureus	7	12,7
S. epidermidis	3	5,4
S. pneumoniae	2	3,6
Outros	2	3,6
C. albicans	3	5,4

Número total de hemoculturas positivas = 55

TABELA 10 – Número de episódios com bacteriemias – taxa de mortalidade

	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Bacteriemias	47	21	44,7 (*)
Sem bacteriemias	270	33	12,2

(\*)  $\chi^2 = 29,84$  –  $p < 0,001$ 

TABELA 11 – Grau de neutropenia – número de bacteriemias e taxa de mortalidade

	Nº de Episódios	Nº de Bacteriemias	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
0 a 100 células	147	26 (1)	16	61,5 (2)
101 a 500 células	137	17	5	29,4
500 a 1000 células	33	4	0	0

(1) 26 versus 17 –  $\chi^2 = 1,53$  –  $p < 0,2$ (2) 61,5% versus 29,4% –  $\chi^2 = 4,24$  –  $p < 0,005$

TABELA 12 – Episódios infecciosos com infiltrado pulmonar – número de bacteriemias – taxa de mortalidade

	Nº de Episódios	Nº de Bacteriemias	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Infiltrado pulmonar	112	24 (1)	14	58,3 (2)
Sem infiltrado pulmonar	151	16	5	32,2
Não-especificado	54	7	2	—

(1) 24 versus 16 –  $\chi^2 = 5,85$ ;  $p < 0,02$ (2) 58,3% versus 31,2% –  $\chi^2 = 2,82$ ;  $p < 0,05$ 

TABELA 13 – Episódios infecciosos com trombocitopenia grave – infiltrado pulmonar e taxa de mortalidade

	Nº de Episódios	Nº de Episódios com Infiltrado Pulmonar	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Trombocitopenia Grave	97	45 (1)	22	48,8 (2)
Contagem plaquetária acima de 30000 células por $\text{mm}^3$	220	67	15	22,4

(1) 45 versus 67 –  $p < 0,01$ (2) 48,8% versus 22,4% –  $p < 0,01$ 

TABELA 14 – Grau de neutropenia – infiltrado pulmonar e taxa de mortalidade

Grau de Neutropenia	Nº de Episódios	Episódios c/Inf. Pulmonar	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
0 a 100 células	147	63 (1)	27	42,8 (2)
101 a 500 células	137	42	9	21,4
501 a 1000 células	33	7	1	14,3

(1) 63 versus 42 episódios  $p < 0,05$ (2) 42,8% versus 21,4%  $p < 0,05$ 

TABELA 15 – Grau de neutropenia e infiltrado pulmonar – número de bacteriemias e taxa de mortalidade

Grau de Neutropenia	Episódios c/Inf. Pulmonar	Nº de Bacteriemias	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
0 a 100 células	63	19 (1)	11	63,1 (2)
101 a 500 células	42	5	2	40
501 a 1000 células	7	0	0	0

(1) 19 versus 5 bacteriemias –  $p < 0,05$ (2) 63,1% versus 40,0% –  $p < 0,3$

**TABELA 16** – Grau de neutropenia e infiltrado pulmonar – trombocitopenia grave e taxa de mortalidade

Grau de Neutropenia	Episódios c/Inf. Pulmonar	Trombocitopenia Grave	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
0 a 100 células	63	38 (1)	20	52,6 (2)
101 a 500 células	42	7	2	28,6
501 a 1000 células	7	0	0	0

(1) 38 versus 7 episódios –  $p < 0,001$ (2) 52,6% versus 28,6% –  $p < 0,2$ 

sar da alta taxa de mortalidade durante os episódios febris com menos de 500 células, não existe diferença significativa entre os dois grupos de neutropênicos abaixo de 500 células por  $\text{mm}^3$ . Não houve nenhuma bacteriemia ou caso de trombocitopenia grave quando a contagem granulocítica apresentava-se maior que 500 células por  $\text{mm}^3$ .

**TABELA 17** – Avaliação dos esquemas de antibioticoterapia

Esquemas de Antibióticos	Nº de Episódios	Percentual de Eficácia (%)
Genta + Carbenicilina	127	78,8
Genta + Carb. + Cefalosp.	73	56,2
Ami + Carb. + Cef.	36	78
Genta + Cef	35	71
Ami + Carb	14	86
Ami + Cef	10	90
Outros	22	–

Genta = Gentamicina; Carb = Carbenicilina; Amiz = Amicacina

#### *Avaliação da evolução clínica e modificações dos esquemas de antibioticoterapia empírica instituída*

A gentamicina foi o antibiótico mais usado (em 242 episódios febris), seguida pela amicacina e uma cefalosporina de primeira geração (cefalotina ou cefazolina). A Tabela 17 mostra os esquemas mais usados durante os episódios infecciosos. O esquema constituído pela gentamicina e a carbenicilina foi usado em 127 episódios, com 78,8% de eficácia havendo, porém, 27 falhas terapêuticas. Desses 27 episódios, em 10 a gentamicina foi substituída pela amicacina, com adicional eficácia terapêutica em oito episódios após a modificação inicial. O esquema gentamicina + carbenicilina + cefalosporina de

primeira geração foi usado em 73 episódios (56,2% de eficácia) com 32 falhas terapêuticas. O aminoglicosídeo inicial foi substituído pela amicacina em 23 episódios, com posterior eficácia em 17 desses episódios. No esquema gentamicina + cefalosporina houve 10 falhas terapêuticas e, após a introdução da amicacina em substituição à gentamicina, em seis episódios, houve posterior melhora clínica em todos os episódios, com defervescência completa do quadro infeccioso.

Não houve significado estatístico quanto à eficácia terapêutica entre os diversos esquemas de antibióticos utilizados durante os períodos infecciosos em estudo. Porém, a amicacina, individualmente, mostrou-se eficaz nos esquemas empíricos iniciais ou nos esquemas modificados em que substituíra a gentamicina.

#### **DISCUSSÃO**

O estudo realizado no INCa, abrangendo um período de 36 meses, revelou a importância de certas variáveis na morbidade e mortalidade dos episódios febris em pacientes neutropênicos. Quando analisados isoladamente, pacientes febris com contagem granulocítica inferior a 100 células por  $\text{mm}^3$ , infiltrado pulmonar e trombocitopenia grave apresentaram o pior prognóstico durante a evolução dos processos infecciosos. A grande maioria dos episódios febris ocorreu em pacientes com granulocitopenia inferior a 500 células por  $\text{mm}^3$ , com somente 10,4% em pacientes com contagem acima de 500 células por  $\text{mm}^3$ . No estudo, 51,1% dos episódios febris se manifestaram em pacientes com doenças hematológicas malignas (leucemias agudas e linfomas), com uma taxa de mortalidade superior à taxa do grupo de pacientes não-hematológicos (20,4% versus 13,5%;  $\chi^2 = 2,61$ ;  $p < 0,1$ ). Em relação à faixa etária, o grupo com idade superior a 50 anos foi o de maior risco.

Diversos estudos<sup>2, 5, 8, 9</sup> mostram uma maior incidência de bacteriemias em pacientes neutropênicos com contagem granulocítica inferior a 100 células por mm<sup>3</sup>. Em nosso estudo não houve diferença significativa na incidência de bacteriemias durante os episódios febris nos dois grupos com neutrófilos abaixo de 500 células ( $\chi^2 = 1,53$ ;  $p < 0,2$ ). Porém, os episódios infecciosos com bacteriemias no grupo com neutropenia grave apresentaram uma alta e significativa taxa de mortalidade, quando comparados com os outros dois grupos (61,5% **versus** 29,4% **versus** 0).

Infiltrados pulmonares em pacientes imunocomprometidos têm sido uma complicação grave e bastante freqüente. Diversos estudos<sup>3, 4, 8, 9</sup> têm mostrado ser o trato digestivo (boca, faringe, esôfago, estômago, intestinos) e a região perirretal as fontes de origens infecciosas principais em pacientes neutropênicos, como decorrência de lesões de mucosa produzidas pela quimioterapia intensa. Os infiltrados pulmonares, na grande maioria das vezes, são manifestações secundárias do processo infeccioso e/ou da doença de base.

Em nosso estudo os pulmões foram assinalados como os sítios de origem mais provável da infecção sistêmica, provavelmente por terem sido os infiltrados pulmonares mais valorizados, clinicamente, do que a mucosite do tubo digestivo, ocasionada pela quimioterapia. O ambiente hospitalar predispõe os pacientes com o sistema imunitário alterado pela doença de base ou pelo tratamento instituído, a colonizações por microorganismos tipicamente hospitalares e posteriores bacteriemias e infiltrados pulmonares, com alto impacto na morbidade e mortalidade devido à insuficiência respiratória aguda. A apresentação clínica das infecções pulmonares pode achar-se bastante alterada devido ao estado imunocomprometido do paciente. Alguns autores têm mostrado que granulocitopenias graves modificam a sintomatologia clínica dos pacientes, por retardarem o aparecimento dos infiltrados pulmonares nas radiografias de tórax. Nestes estudos, cerca de 58% dos pacientes que foram ao óbito tiveram pneumonias não reconhecidas clinicamente, ou tratadas inadequadamente, devido ao não-diagnóstico etiológico<sup>5-7</sup>. Portanto, infiltrados pulmonares difusos, em pacientes imunocomprometidos, representam um desafio ao diagnóstico, incluindo técnicas invasivas e apurado estudo, tanto microbiológico quanto histopatológico, com suporte respiratório e hemoterápico intenso devido à instabilidade clínica desses pacientes<sup>7, 10</sup>. As pneumonias intersticiais, que se desenvolvem nos pacientes submeti-

dos ao transplante de medula óssea após a viabilidade do enxerto, representam um exemplo da importância dos infiltrados pulmonares na evolução destes pacientes imunocomprometidos, necessitando, na maioria das vezes, de biópsia pulmonar por toracotomia para um diagnóstico etiológico mais preciso<sup>11</sup>. Pacientes gravemente trombocitopênicos podem apresentar infiltrados pulmonares devido a hemorragias alvéolo-intersticiais, não-manifestadas clinicamente por hemoptise. Estes pacientes são freqüentemente submetidos a transfusões sanguíneas, podendo apresentar reações transfusionais por leucoaglutininas e uma reação de hipersensibilidade pulmonar<sup>12</sup>. Aproximadamente 25% dos episódios febris com infiltrados pulmonares são devidos a causas não-infecciosas<sup>9-13</sup>. No estudo realizado no INCa, 94% dos infiltrados pulmonares se manifestaram radiologicamente nos pacientes com neutrófilos circulantes em níveis inferiores a 500 células por mm<sup>3</sup>. Os 24 episódios de bacteriemias (51,05%) e os 45 episódios infecciosos com trombocitopenias graves (46,4%), em pacientes com infiltrados pulmonares associados à contagem de neutrófilos abaixo de 500 células por mm<sup>3</sup>, apresentaram altas taxas de mortalidade.

A incidência de bacteriemias e trombocitopenias graves nestes pacientes, que apresentaram concomitantemente infiltrados pulmonares, está significativamente aumentada durante os episódios infecciosos com contagem granulocítica inferior a 100 células por mm<sup>3</sup>, porém sem diferença estatística nas taxas de mortalidade nos grupos com neutropenia moderada. Devido a este maior número de pacientes com bacteriemias e trombocitopenias graves associadas às neutropenias com menos de 100 células por mm<sup>3</sup>, as manifestações radiológicas de "pneumonites" são possivelmente hemorragias pulmonares não-diagnosticadas e/ou edema pulmonar inflamatório devido à liberação de substâncias endotóxicas bacterianas, produzindo lesões de endotélio capilar, disfunções das vias aéreas terminais e liberação de mediadores responsáveis pelas lesões pulmonares<sup>14</sup>. Em pacientes gravemente neutropênicos, a fisiopatologia da injúria pulmonar<sup>15</sup> parece estar ligada a outros mecanismos diferentes daqueles envolvidos nos pacientes com contagem neutrofilica normal<sup>16</sup>, em que a leucoestase e a ativação do sistema de complemento são os principais causadores da Síndrome de Angústia Respiratória no Adulto (SARA). A alta taxa de mortalidade das infecções associadas a granulocitopenias tem incentivado o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas, no sentido de aumentar

a sobrevivência desses pacientes durante o período mais crítico da terapêutica química e radioterápica. Procedimentos profiláticos clássicos baseiam-se em tentativas de se suprimir a flora endógena patogênica, de se reduzir a aquisição de novos microorganismos, limitando os procedimentos invasivos e melhorando as defesas imunológicas dos pacientes. As modalidades de tratamento têm-se centralizado no uso de esquemas empíricos de antibióticos de largo espectro. Um dos esquemas mais aceitos é a combinação sinérgica de um aminoglicosídeo com uma penicilina antipseudomonas e com a adição ou não de uma cefalosporina de primeira geração, para maior cobertura contra bactérias gram-positivas, assim como um efeito aditivo contra algumas enterobactérias. Com o desenvolvimento de novas penicilinas de amplo espectro e de cefalosporinas de terceira geração, diversos estudos têm sido realizados para se conseguir melhores esquemas terapêuticos, alguns deles demonstrando a importância de associações com drogas de efeito sinérgico no tratamento das bacteriemias por microorganismos gram-negativos em pacientes com contagem granulocítica inferior a 100 células por/mm<sup>3</sup>,<sup>17,18</sup>. Em nosso estudo não houve diferença estatística significativa entre os diversos esquemas de drogas administradas. Não analisamos, porém, o grau de resistência dos microorganismos isolados e as doses dos aminoglicosídeos não foram ajustadas de acordo com o nível sérico da droga, sendo empregada a dosagem máxima padronizada empiricamente para os pacientes graves neutropênicos.

O INCa apresenta uma prevalência alta de microorganismos aeróbicos gram-negativos resistentes à gentamicina. No estudo, os esquemas de antibióticos que envolveram a amicacina foram aqueles iniciados nos pacientes internados com suspeita de cepas resistentes, ou nos casos em que houve a necessidade de modificação do esquema inicial com gentamicina. Apesar do baixo número de episódios febris tratados com amicacina, notamos que estes pacientes tiveram uma melhor evolução clínica, apresentando percentuais altos de eficácia terapêutica, inclusive após a introdução dessa droga no esquema inicial, em substituição à gentamicina.

Portanto, os esquemas de tratamento empírico de pacientes neutropênicos no INCa deverão sempre ter a amicacina associada quando houver a possibilidade de microorganismos gram-negativos hospitalares.

#### SUMMARY

*In order to try to evaluate risk factors during infection episodes in neutropenic patients, a retrospective study*

*was performed in 209 medical records of patients, admitted to the Instituto Nacional de Câncer, during a period of 36 months, who had 317 febrile episodes. Several factors, such as degree of neutropenia, bacteremia, lung infiltrates and severe thrombocytopenia (< 30.000/mm<sup>3</sup>) did influence the clinical evolution of the infections process. An univariate analysis demonstrated a higher mortality rate for those patients.*

*Patients severely neutropenic (less than 100/m<sup>3</sup>) had significant higher incidence of the studied risk factors. There was an important correlation between the severity of neutropenia and the presence of bacteremia, lung infiltrates and severe thrombocytopenia. Patients who developed bacteremia or thrombocytopenia had a higher incidence of lung infiltrates and, consequently, a higher mortality rate. There was no statistic difference in therapeutical effectiveness among drug combinations utilized. However, the use of amikacin seems to improve infection control when added to the therapy.*

**UNITERMS:** *infections, neutropenia, risk factors*

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schimpff SC: Therapy of infections in patients with granulocytopenia. *Med Clin North Am* 1977; 61: 1101-1118.
- Gickles EA, Green WH, Wiernik PH: Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients, *Arch Int Med* 1975; 135: 715-19.
- EORTC — Antimicrobial Therapy Project Group: Three antibiotic regimens in the treatment of infections in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J. Infectious Dis* 1978; 137 14-29.
- Love L, Shimpff. S, Wiernik PH: Improved Prognosis for Granulocytopenic patients with Gram-negative bacteremia. *Am J Med* 1980; 68: 643-48.
- Ginger C: Diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: prospective study of 80 cases. *Am J Med* 1979; 66: 115.
- Fanta CH, Pennington JE: Fever and new lung infiltrates in the immunocompromised host. *Clin Chest Med* 1981; 2: 19-39.
- Rubin RH: The cancer patients with fever and pulmonary infiltrates: Etiology and diagnostic approach. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases* 1980; 288-303.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR: Fever in the pediatric and young adult patients with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 153-65.
- Rubin RH, Young LS: Fever and septicemia in clinical approach to infections in the compromised host. 1981; 75-122.
- Stover DE, Zamon MB, Hajdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D: Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. *Ann Int Medicine* 1984; 101: 1-7.
- Weiner RS, Bartin M, Gale RP et al: Interstitial pneumonitis after Bone Marrow Transplantation assesment of risk factors. *Ann Int Medicine*; 1986; 104: 168-74.
- Thompson JS, Severson CD, Parmely MJ, Marmorstein BL, Simmonds A: Pulmonary "hypersensitivity" reactions induced by transfusion of non HL-A leucoagglutinin. *N Engl J Med* 1971; 284: 1120-25.
- Drew WL, Finley TN, Golde DN: Diagnostic lavage and

- occult pulmonary hemorrhage in thrombocytopenic immunocompromised patients. *Am Rev Resp Dis*, 1977; 116: 215-221.
14. Brigham KL: Mechanisms of lung injury in *Clinics in Chest Medicine* 1982, January pg 9-24.
  15. Ognibene FP et al: Adult Respiratory Distress Syndrome in patients with severe neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 547-51.
  16. Brigham K, Woolverton W, Blake et al: Increased sheep lung vascular permeability caused by pseudomonas bacteremia. *J. Clin Invest* 1974; 54-792.
  17. de Jongh CA, Joshi JH, Newman KA et al: Antibiotic Sinergism and response in gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80: Suppl 1 80: 96-11.
  18. Klastersky J, Glauser MP, Schimpff SC, Zinner SH, Gaya H, and the European Organization for Research and Treatment of cancer. Antimicrobial therapy Project Group: Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens for empiric therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 263-70.