

TEMAS DE REVISÃO

DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM NEOPLASIAS

LUIZ EDUARDO M. BERMUDEZ

Kuzell Institute for Arthritis and Infectious Diseases Research – San Francisco, USA

RESUMO

O aparecimento de febre deveria levar a uma avaliação exaustiva do paciente imunocomprometido, a fim de determinar a fonte de infecção e posteriormente o diagnóstico definitivo da mesma. Este trabalho visa formular uma rotina para o diagnóstico diferencial das infecções nesses pacientes.

UNITERMOS: diagnóstico, infecção, paciente imunossuprimido, neoplasia

INTRODUÇÃO

A essência de um rápido diagnóstico está na compreensão de quais infecções são mais prováveis de estar ocorrendo em um dado paciente ou em uma dada população hospitalar, de tal forma que as medidas diagnósticas mais apropriadas possam ser instituídas. Isto requer a compreensão dos fatores predisponentes às infecções e o reconhecimento desses fatores, os quais devem representar a essência do diagnóstico inicial.

Em primeiro lugar, nós podemos perguntar: o que faz um indivíduo tornar-se um paciente imunocomprometido? Embora exista uma grande variedade de possíveis fatores predisponentes entre pacientes com doenças neoplásicas, os fatores listados abaixo predominam: 1 – Granulocitopenia, freqüentemente acompanhada de extenso dano mucoso do trato gastrointestinal; 2 – Alterações da imunidade celular; 3 – Alterações da imunidade humoral; 4 – Obstrução de "passagens naturais"; 5 – Alterações do sistema nervoso central e 6 – Procedimentos iatrogênicos inevitáveis, os quais acompanham os avanços da medicina.

O segundo ponto importante a ser considerado no processo diagnóstico diz respeito a que o indivíduo doente, qualquer que seja a causa, possui modificações na sua flora microbiana, modificações estas secundárias à mudanças nos

mecanismos de ligação entre as bactérias colonizadoras e as células epiteliais dos tratos digestivo e respiratório. Este fenômeno tem sido amplamente demonstrado na orofaringe, onde a perda de fibronectina pela célula epitelial leva a alterações na ligação célula-bactéria, com conseqüente substituição da flora local por bacilos gram-negativos. Esta modificação na flora é principalmente observada após trauma, doenças clínicas graves (infarto do miocárdio, neoplasias etc.), ou idade avançada^{1, 2, 3}. A hospitalização, por si só, não parece levar a mudanças na flora microbiana, porém, modificações da flora observadas em pacientes hospitalizados são mais prováveis de incluir novos patógenos, os quais representam a população bacteriana das enfermarias do hospital. Além disso, o paciente que recebe antimicrobianos, como profilaxia ou terapia, seguramente apresentará modificações posteriores na flora microbiana, devido à pressão exercida pela presença dos antibióticos^{4, 5}. Estes, então, representam pacientes ainda mais prováveis de tornarem-se colonizados por bacilos gram-negativos resistentes, leveduras ou fungos. O problema é agravado se o paciente possui lesões das barreiras mucosas, como, por exemplo, do trato gastrointestinal, ou diminuição da função mucociliar do trato respiratório, resultado da quimioterapia antineoplásica e/ou invasão tumoral ou, ainda, lesões da pele secundárias a punções venosas ou biópsias de medula óssea.

Granulocitopenia

Neutropenia permanece como o principal fator de risco, responsável por infecções bacterianas e fúngicas em pacientes com câncer⁶. A duração da neutropenia depende primariamente da doença maligna e do seu tratamento. Os pacientes possuem maior risco de adquirirem infecções, particularmente as causadas por bacilos gram-negativos, quando o número de granulócitos cai abaixo de 100 células por milímetro cúbico e quando a granulocitopenia profunda prolonga-se por mais de cinco-seis dias. Geralmente, os pacientes que cursam com granulocitopenia profunda por tempo prolongado são aqueles com leucemia submetidos à terapia de indução ou reindução ou, ainda, aqueles pacientes submetidos a diversos cursos de quimioterapia por período de anos. Pacientes portadores de tumores sólidos, os quais recebem quimioterapia, permanecem granulocitopênicos por períodos mais curtos de tempo do que aqueles com leucemia.

Como dito anteriormente, pacientes granulocitopênicos tendem a tornar-se infectados com bacilos gram-negativos (as espécies variam de hospital para hospital, porém, a maioria dos Centros refere que *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* são os mais freqüentemente isolados), *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, sendo estes últimos responsáveis por grande número de infecções em diversos centros^{7,8}. O reaparecimento dos cocos gram-positivos como causa de infecção hospitalar em pacientes graves e, principalmente, em pacientes com câncer, parece ser secundário ao uso em larga escala de cateteres venosos profundos. Os fugos tendem a causar infecção em pacientes que permanecem granulocitopênicos por longos períodos de tempo e, principalmente, naqueles que fizeram uso de antibióticos.

Os pacientes com granulocitopenia e dano da mucosa intestinal têm, como regra, infecções ao longo do canal alimentar, especialmente exacerbações de periodontites crônicas, faringites, esofagites (principalmente do terço distal do esôfago), colites e lesões perianais. Outros locais comuns de infecções incluem o pulmão, provavelmente como resultado do dano mucociliar, episódios ocasionais de sinusites e lesões cutâneas em áreas lesadas da pele. Desde que há modificação da flora oral, havendo substituição da mesma por bacilos gram-negativos, não é surpresa que a maioria das pneumonias, faringites e episódios de esofagite seja causada por baci-

los gram-negativos. Menos freqüentemente eles podem ser causados por fungos ou vírus. Na presença de lesões mucosas e ausência de granulócitos, a bacteremia representa uma ocorrência comum e se não tratada imediata e apropriadamente a mortalidade é elevada⁹.

TABELA 1 — Bacteremia em leucemias/linfomas versus tumores sólidos.
(Maryland Cancer Center, EUA)

| Leucemia/linfoma % | Tumores sólidos % |
|-------------------------|-----------------------|
| <i>E. coli</i> 25 | <i>E. coli</i> 12 |
| <i>P. aeruginosa</i> 50 | <i>S. aureus</i> 22 |
| <i>Klebsiella</i> 66 | Bacteroides 4 |
| <i>S. aureus</i> 14 | <i>Klebsiella</i> 29 |
| <i>Candida</i> sp. 70 | <i>Candida</i> sp. 42 |

Infelizmente, a diminuição da resposta inflamatória faz com que os sinais e sintomas normais de infecção desapareçam, fazendo da febre a primeira e única evidência adequada para o início de uma antibioticoterapia de amplo espectro. Pacientes granulocitopênicos freqüentemente desenvolvem febre durante os períodos de granulocitopenia. Em um estudo, tais pacientes tinham febre documentada em, aproximadamente, 50% do período de internação. Inicialmente foi pensado que esta febre poderia ser proveniente da presença da doença maligna de base. Porém, diversos outros estudos mostraram que aproximadamente 20% destes episódios febris são secundários à bacteremia, 20% devido a infecções documentadas microbiologicamente e outros 20% associados a infecções documentadas apenas clinicamente, tais como pneumonia com raios X de tórax positivo e sem escarro disponível para o exame microbiológico^{10,11}.

A despeito da resposta inflamatória diminuída, uma história clínica bem feita, procurando por sintomas de infecção nas áreas mais comumente acometidas, deverá levar ao diagnóstico, principalmente se a história clínica for repetida em bases diárias ou duas vezes ao dia, durante os primeiros três-quatro dias de febre. Da mesma forma, um bom exame físico, repetido duas vezes ao dia, irá geralmente revelar alguma evidência mínima, porém definitiva, de inflamação, quando alguma infecção estiver presente. Por razões similares, os raios X de tórax em pacientes com pneumonia raramente são anormais durante as primeiras 24 horas de infecção e, portanto, os raios X devem ser repetidos diariamente nos primeiros dias, a fim de documentar a presença e

TABELA 2 — Organismos isolados por local de infecção nosocomial em pacientes com câncer. City of Hope Medical Center, EUA. 1979-1981.

| | percentagem do total [§] | | | |
|---------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------|----------------|
| | urinária % | cirúrgica % | bacteremia % | respirat. % |
| Gram-pos. aeróbicos | 31 | 51 | 40 | 24 |
| Gram-neg. aeróbicos | 58 | 33 | 38 | 59 |
| anaeróbicos | 0 | 12 | 10 | ? |
| fungos | 11 | 4 | 13 | 7 |
| vírus | 0 | 0 | ? | 8 |
| parasitos | 0 | 0 | ? | 2 |

[§] considerando cada sítio de infecção

progressão de um processo inflamatório pulmonar. A infecção do trato urinário é rara, a menos que o paciente possua história clínica prévia de anomalia, obstrução por cálculo ou uso prévio de cateter vesical. De qualquer forma, o médico deverá examinar a urina, de preferência pessoalmente, procurando por bacteriúria (piúria deverá ser ausente) como uma medida diagnóstica precoce. Hemoculturas devem ser colhidas imediatamente, e, embora bactérias anaeróbicas representem uma causa rara de infecção, é essencial realizar culturas apropriadas para anaeróbicos. Da mesma forma, meios de culturas apropriados para fungos deveriam ser incluídos na rotina. Como regra geral, as hemoculturas não devem ser obtidas através dos cateteres venosos, e sim por punção venosa. Uma cultura positiva após colheita do material através do cateter venoso levantará a questão da contaminação do cateter. Pelo menos, duas hemoculturas devem ser obtidas, não-somente para aumentar a probabilidade de detecção de uma bacteremia, mas também para ajudar na definição se o isolamento de germes, que podem ocorrer como contaminantes (por exemplo **Staphylococcus epidermidis**), pode de fato ser a causa da bacteremia. Não se deve ignorar uma hemocultura positiva com um pequeno número de bactérias por um desses microorganismos, pois eles são reconhecidos cada vez mais freqüentemente como causa de infecção nesses pacientes. No que diz respeito ao volume de sangue a ser colhido para uma hemocultura, pelo menos 10ml devem ser obtidos, uma vez ser sabido que esta quantidade de sangue aumenta de forma significativa as chances de isolamento de uma bactéria do sangue¹². Uma cultura de urina, apesar da relativa raridade das infecções urinárias, também deve ser obtida.

Outras culturas também devem ser obtidas de locais presumíveis de infecção, se conhecidos, e também é recomendável que culturas sejam obtidas das fossas nasais, orofaringe e reto, para proposta de avaliação da flora colonizante do paciente. O Laboratório de Microbiologia deve ser alertado para a proposta dessas culturais, de forma que não sejam referidas como "flora normal" ou "ausência de patógeno entérico". Além disso, também é útil saber se o paciente está colonizado com grande número de **Pseudomonas aeruginosa** ou **klebsiella pneumoniae**, ou, talvez, com uma **Escherichia coli** resistente aos aminoglicosídeos. Esta observação é comum em pacientes internados por mais de sete dias, ou ainda em pacientes que estão sob curso de quimioterapia antileucêmica e tiveram diversas admissões hospitalares nesse período¹³. A colonização nasal com **S. aureus** ou **Aspergillus flavus** pode ser, da mesma forma, uma informação útil. Alguns estudos relacionam o isolamento de ambos os patógenos das fossas navais com maiores chances de infecções pelos mesmos¹⁴. Estas informações podem ser de particular utilidade quatro ou cinco dias mais tarde, em um paciente no qual uma infecção é fortemente suspeitada, porém outros dados de cultura encontram-se negativos.

Alguns problemas especiais podem ocorrer, como, por exemplo: a despeito de uma avaliação cuidadosa, alguns pacientes deverão permanecer persistentemente febris e neutropênicos, sem evidências de infecção. Acredita-se que a maioria desses pacientes possa ter sua antibioticoterapia empírica retirada se, na verdade, todos os dados de culturas, a história clínica, o exame físico e os Raios X de tórax foram negativos. Contudo, alguns pacientes terão sinais e sintomas equívocos que levarão à suspeita da presença de infecção por um

TABELA 3 — Infecções bacterianas e fúngicas em pacientes com câncer

| Primária | Secundária |
|-------------------------|---|
| Enterobactéria | Enterobactéria (resistente)/ Pseudom. |
| Pseudomonas | Pseudomonas/Acinetobacter (resistentes) |
| Anaeróbios | Anaeróbios (<i>Clostridium</i>) |
| ? | <i>Legionella</i> |
| <i>Candida albicans</i> | outras espécies de <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i> |
| <i>Pneumococo</i> | ? |
| <i>S. aureus</i> | <i>S. aureus</i> resistente à <i>methicilina</i> |
| <i>S. epidermidis</i> | <i>S. epidermidis</i> resistente à <i>methicilina</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Corynebacterium</i> |
| <i>Enterococo</i> | <i>Enterococo</i> |

microorganismo desconhecido. E nesta situação que a revisão das culturas de rotina pode mostrar-se extremamente útil. Paralelamente, a revisão da história clínica recente do paciente pode ser de uso substancial. Esteve o paciente em uso de antimicrobianos de amplo espectro por tempo prolongado? As culturais de rotina demonstraram a colonização por um bacilo gram-negativo resistente a diversos antibióticos? Ou, ainda, existe colonização importante em diversos orifícios por **Candida tropicalis**? Este tipo de informação pode ser útil em determinar possíveis alterações na terapia antimicrobiana, ou, ainda, na adição de terapêutica antifúngica.

O segundo problema especial no paciente neutropênico é o infiltrado pulmonar. Como dito anteriormente, infiltrados pulmonares são raramente presentes quando o paciente torna-se primeiramente febril, e, então, o paciente deverá, quase indubitavelmente, estar sob uso de antimicrobianos de largo espectro no momento em que o infiltrado pulmonar é reconhecido pela primeira vez. Aqui, outra vez, as culturas de rotina, realizadas no momento do início da terapêutica, podem ser úteis, desde que a maioria dos infiltrados pulmonares por infecção é causada pela flora de orofaringe ou nasofaringe¹⁵. Raramente existe produção de escarro, devido à supressão da resposta inflamatória e a ausência de granulócitos no material colhido torna difícil o exato julgamento sobre a presença de um agente patogênico. Por esta razão, é necessária a utilização de um procedimento que ultrapasse a flora oral,

tal como a aspiração transtraqueal. Contudo, este procedimento pode também não ser diagnóstico, e é freqüentemente necessário se lançar mão de procedimentos mais invasivos^{16, 17}. Existem, atualmente, novos tipos de cateteres telescópicos para uso em fibroscopia. Esses cateteres parecem ser efetivos para ultrapassar a flora de orofaringe e obter uma amostra, que representa a flora da área inflamada. Contudo, freqüentemente é necessário diferenciar entre infecção, hemorragia, invasão tumoral ou toxicidade induzida por droga. Tal diferenciação requer, na maioria das vezes, avaliação histológica. Então, uma broncoscopia deve incluir ambos, esfregaço e biópsia, de preferência realizada sob controle fluoroscópico, a fim de certificar-se do local da biópsia. Atualmente, a lavagem broncopulmonar começa a ocupar um lugar importante no diagnóstico dos infiltrados pulmonares nesses pacientes, uma vez que pode ser realizada de forma segura mesmo em pacientes graves, e o material colhido propicia, nas mãos de indivíduos treinados, uma alta freqüência de diagnóstico. Este representa um dos desenvolvimentos mais gratificantes no diagnóstico rápido de um infiltrado pulmonar¹⁸. Assim como muitos outros procedimentos, este não é inteiramente novo, já que foi utilizado por alguns pneumologistas há mais de 15 anos, para o diagnóstico de proteinose alveolopulmonar. Nas mãos de indivíduos experientes, a lavagem broncoalveolar tem se tornado extremamente útil, principalmente no diagnóstico de infecções pulmonares em pacientes com trombocitopenia importante. Infelizmente, a lavagem broncoalveolar tem sido freqüentemente mal interpretada e realizada de maneira imprópria.

Ao realizar a broncoscopia, alguns médicos introduzem 20 a 30ml de solução salina. A verdadeira lavagem broncoalveolar requer a introdução de 200-250ml com rápida aspiração através do cateter. A introdução de grande volume e a rápida aspiração provavelmente propiciam a obtenção de uma boa amostra de lavado pulmonar. Apesar desses procedimentos, ocasionalmente é necessário se realizar uma biópsia a céu aberto a fim de obter um diagnóstico definitivo.

Outra situação especial nesses pacientes é a esofagite. Os sintomas geralmente são leves e pouco definidos, porém, um questionamento cuidadoso deverá ser importante no diagnóstico. A esofagite geralmente envolve o terço distal do esôfago, presumivelmente como o resultado de uma combinação, dano da mucosa pela quimioterapia associada ao refluxo ácido do estômago. Essencialmente, qualquer microorganismo pode

causar infecção nesta área e, portanto, um raio X contrastado, embora possa demonstrar uma mucosa lesada, não irá definir o agente etiológico. É essencial a realização de uma endoscopia com biópsia, a fim de detectar se a infecção está sendo causada por um bacilo gram-negativo, um coco gram-positivo, **candida**, **citomegalovirus**, ou **Herpes simples**, todas causas comuns de infecção nesta área e todas requerendo uma forma diferente de terapia¹⁹.

Disfunção da Imunidade Celular

Pacientes com deficiência da imunidade celular incluem aqueles com Doença de Hodgkin, linfomas não-hodgkin, leucemia linfocítica aguda, mantidos sob terapêutica ao longo período, ou pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Este grupo de pacientes apresenta um grande risco de adquirir infecções disseminadas por bactérias intracelulares, tais como **Salmonella sp.**, **Listeria monocytogenes**, **Brucella sp.**, e **Nocardia sp.** Além disso, estão sujeitos a infecções disseminadas por **Mycobacteria**, principalmente **Mycobacterium tuberculosis** e **Mycobacterium avium complex**^{20,21}. Somadas a estas, infecções virais por **Varicella-zoster**, **Herpes simplex** e **citomegalovirus**, infecções localizadas ou disseminadas por fungos tais como **Cryptococcus neoformans**, **Histoplasma capsulatum**, **Coccidioides immitis** e por parasitos, assim como **Pneumocystis carinii**, **Toxoplasma gondii** e **Strongyloides stercoralis**, também podem ser observadas. É atualmente conhecido que a defesa do hospedeiro contra este grupo de patógenos é dependente das células T **helper**, células NK e dos macrófagos²². Para algumas destas infecções, o diagnóstico é relativamente fácil de ser feito, como, por exemplo, as manifestações características na pele de pacientes com **Herpes zoster**, identificação e isolamento de **Listeria monocytogenes** no líquido, e a detecção de **Cryptococcus** pela coloração da tinta da Índia, ou pela positividade no teste do látex para a detecção do antígeno capsular. Porém, para outras infecções, o diagnóstico é extremamente difícil, além de requerer indivíduos treinados e muitas vezes técnicas sofisticadas para ser realizado. Muitas vezes, esta dificuldade acarreta um atraso irrecuperável para o início da terapêutica efetiva. Exemplos de infecções associadas a difíceis diagnósticos são aquelas causadas por **Mycobacteria**, **Legionella**, **P. carinii** e **Strongyloides**. Muitas vezes, mesmo com a realização de procedimentos invasivos, como biópsia hepática, biópsia de medula óssea, ou biópsia pulmonar a céu aberto, fa-

lham em fornecer um diagnóstico definitivo. Para muitos desses pacientes, a terapia empírica representa a única chance de sobrevivência.

No caso das bactérias (**Salmonella**, **Mycobacteria**) e fungos, progressos têm sido obtidos após a introdução de técnicas que envolvem a determinação radiométrica do crescimento microbiano. A incorporação de substratos radioativos no caldo de cultura resulta na geração de gases radioativos (geralmente CO₂) quando a bactéria respira. Sistemas comerciais permitem a determinação radiométrica do crescimento microbiano, mesmo antes que qualquer turvação do meio seja observada. Quando a combinação de técnicas, como lise dos fagócitos com conseqüente liberação do parasito intracelular, tais como fungos, **Mycobacteria** e **Salmonella**, e detecção radiométrica do crescimento, é utilizada, o resultado final é uma melhora significativa na detecção e uma diminuição no espaço de tempo para o isolamento²³.

Além disso, diversas técnicas de radioimunoensaio, counter-imunoelektroforese, ELISA e detecção de antígenos em papel de nitrocelulose têm sido desenvolvidas a fim de detectar antígenos bacterianos ou fúngicos que estejam presentes na maioria das cepas de uma espécie. Metodologia semelhante também está em fase de desenvolvimento para a detecção de antígenos de **P. carinii**. Toda esta dificuldade na obtenção de métodos reprodutíveis para a detecção de antígenos dos agentes invasores decorre da inconsistência e incredibilidade dos métodos para detecção de anticorpos (muito mais simples de serem desenvolvidos) em pacientes imunossuprimidos. Como é sabido, a maioria desses pacientes tem produção deficiente ou tardia de anticorpos contra agentes invasores.

Obviamente, o diagnóstico de um microorganismo agressor é essencial para a terapia, uma vez que esta difere na dependência do agente invasor. Uma vez considerado, é crítico que o procedimento diagnóstico seja completo, constando, por exemplo, de biópsia de medula óssea ou biópsia hepática, requeridas para reconhecer uma tuberculose disseminada. A falha em completar os estudos necessários pode levar à progressão da infecção para além de um estágio tratável.

Alterações da Imunidade Humoral

O melhor exemplo de pacientes com alterações na imunidade humoral é o do paciente com mieloma múltiplo. Essa doença cursa com uma grande produção de anticorpos por plasmócitos tumorais, porém estes são desprovidos da

capacidade de opsonização e, portanto, da capacidade de proteção contra bactérias invasoras. Associado a isto, sabe-se atualmente que estes pacientes possuem importante deficiência no sistema do complemento²⁴. Portanto, na maioria das vezes, esses pacientes possuem grande risco para a aquisição de bacteremia por microorganismos encapsulados, como **Streptococcus pneumoniae**, **Haemophilus influenza** e **Neisseria meningitis**. Apesar de fáceis de serem suspeitadas e reconhecidas, as bacteremias por organismos encapsulados, nestes pacientes, representam risco de vida imediato, muitas vezes com evolução para o óbito em quatro-seis horas, e uma vez suspeitadas devem ser tratadas imediatamente²⁵.

Outras formas de linfomas que não Doença de Hodgkin podem cursar com deficiências significativas na imunidade humoral. Pacientes com leucemia linfocítica crônica, freqüentemente uma doença primária do linfócito B, produzem células B em demasia, porém incapazes de sintetizar anticorpos normais. Como conseqüência, esses pacientes se tornam hipogamaglobulinêmicos, particularmente em etapas avançadas da doença, e apresentam os mesmos riscos de infecção encontrados em pacientes com mieloma múltiplo.

Obstruções de Passagens Naturais

Infecções secundárias ao efeito local do crescimento tumoral são extremamente comuns em pacientes com neoplasias dos tratos respiratório, urinário e gastrointestinal. Esta pode ser uma pneumonia que ocorre distalmente a uma obstrução ureteral ou uretral, uma colangite ascendente secundária a uma obstrução das vias biliares, ou uma infecção de ouvido médio secundária ao aumento de gânglios linfáticos, ou mesmo à obstrução da trompa de Eustáquio. O crescimento tumoral pode também estar associado à compressão vascular, com necrose secundária do tumor ou de áreas adjacentes.

Obstruções parciais da árvore brônquica podem resultar em pneumonias, abscessos pulmonares e, posteriormente, em fístulas broncopleurais com subseqüente empiema. Obstrução parcial da árvore brônquica pode também acarretar o risco aumentado de pneumonias de aspiração. Organismos que mais comumente são isolados causando estas infecções são **Bacteroides melanogenicus** e outros anaeróbios habitantes da cavidade oral.

Obstruções causadas por tumores na cavidade peritoneal podem resultar em estase do conteú-

do intestinal, supercrescimento bacteriano subseqüente. Se a luz intestinal for completamente obstruída, o aumento da pressão intraluminal pode levar a perfuração intestinal, com peritonite, abscesso intra-abdominal e bacteremia, todos causados pelas bactérias predominantes na flora intestinal (**E. coli**, anaeróbios e possivelmente algum bacilo gram-negativo de origem hospitalar).

Obstruções do trato urinário podem levar à hidronefrose, hidropionefrose ou hidroureter infectado. Pionefrite e bacteremia secundária, geralmente causada por bacilos gram-negativos ou enterococos, pode ser uma complicação de tumores do trato urinário.

Essas infecções são freqüentemente fáceis de serem diagnosticadas, e bacteriemia secundária representa a principal complicação. Porém, são difíceis de serem tratadas, a menos que o fator causal, no caso a obstrução, seja retirado.

Alterações do Sistema Nervoso Central(SNC)

Alterações do SNV, principalmente distúrbios do comportamento ou perda da consciência, podem ser secundárias à presença de tumores metastáticos, anormalidades metabólicas, leucemia meníngea e muitas vezes levam à infecção. A compressão de pares nervosos cranianos pode levar à perda do reflexo de deglutição, resultando em pneumonia de aspiração. Anormalidades da micção com formação de urina residual e infecção do trato urinário também podem ocorrer como conseqüência de distúrbios do sistema nervoso autônomo.

Infecções Relacionadas a Procedimentos Iatrogênicos

Finalmente, cateteres urinários, cateteres endovenosos, cateteres intra-arteriais, assistência ventilatória e outros procedimentos próprios do progresso médico podem ser freqüentemente implicados como fatores predisponentes para infecções nesses pacientes. Freqüentemente, microorganismos habitantes da pele, como **S. epidermidis**, **Corynebacterium sp.** e, mais raramente, **Streptococcus**, ou mesmo microorganismos da flora hospitalar, são os responsáveis por essas infecções²⁶.

O processo diagnóstico, portanto, deve iniciar-se com uma procura cuidadosa do uso atual ou recente de alguns desses procedimentos. Além disso, deve-se considerar infecções as quais podem estar associadas a infusões endovenosas. A contaminação bacteriana de soluções represen-

ta fato incomum, porém, algumas epidemias têm sido descritas, relacionadas a **Pseudomonas cepacia** em albumina preparada comercialmente ou **Pseudomonas stutzeri** em sabão líquido usado para a preparação de punção venosa. Mais freqüentemente, se detectam infecções relacionadas a transfusões de sangue ou produtos do mesmo, principalmente hepatite não-A e não-B para a qual não existe forma de diagnóstico e que pode ser observada em 50 a 75% dos pacientes com leucemia aguda que recebem múltiplas transfusões de sangue ou produtos do mesmo^{1, 5}. Em muitos dos casos, o único sinal presente é febre associada à astenia.

CONCLUSÃO

É difícil a análise das mudanças nos padrões de infecção em pacientes hospitalares com câncer. Diferentes definições do que constitui infecção, diferentes distribuições referentes à doença primária e, especialmente, diferentes padrões de antibioticoterapia tornam difícil uma melhor comparação entre diversas instituições, ou mesmo comparações na mesma instituição durante períodos diferentes. Porém, como um termo geral, combinando os dados obtidos em diversos estudos, pode-se chegar a conclusões sobre as causas mais comuns de infecção em pacientes com câncer e como realizar-se o diagnóstico.

É de valia observar-se que os padrões de infecção sofrem variações em relação ao tempo, e algumas observações podem ser retiradas dos assuntos mais recentes:

1 — infecções polimicrobianas têm sido encontradas com maior freqüência, até mesmo em bacteriemias, e são associadas com um pior prognóstico; **2** — Com o melhor suporte terapêutico, os pacientes têm apresentado maior número de episódios de infecção no decorrer da doença; **3** — Ressurgimento das infecções por **S. Aureus**, principalmente por cepas resistentes à methicilina; **4** — Infecções graves por componentes da flora endógena, como **S. epidermidis** e **Corynebacterium**; **5** — aumento na freqüência de infecções causadas por enterococos, aparentemente secundário à introdução dos novos antibióticos betalactâmicos; **6** — Contínua importância das Enterobactérias como causa de infecções severas; **7** — O surgimento de *Pseudomonas* não-aeruginosa como causa de infecção nesses pacientes e de bactérias gram-negativas não-fermentadoras, assim como *Acinetobacter* como causa de infecção hospitalar em pacientes graves; **8** — Documentação do papel dos anaeróbios; **9** — Acentuado aumento no papel dos fungos, possivelmente

secundário ao uso de melhores métodos diagnósticos, antibióticos mais potentes e de largo espectro, maior sobrevivência dos pacientes e maior uso de catêteres venosos; **10** — Aumentada importância para o papel de outros microorganismos, como **Legionella**, vírus, *Mycobacteria* atípica e novos parasitos.

Concluindo, o diagnóstico de infecções em pacientes com câncer continua a representar um dos maiores desafios clínicos para o médico, e somente o avanço da tecnologia científica e um contínuo estudo clínico-epidemiológico poderão proporcionar formas mais rápidas e precisas de diagnóstico para as infecções nesses pacientes, o que poderá levar a um aumento na incidência de cura para os tumores primários (secundária ao uso de maiores doses de quimioterápicos) e maior sobrevivência.

SUMMARY

In the immunocompromised patient the onset of fever should immediately trigger an exhaustive evaluation to determine its etiology. This paper suggests an orderly approach to differential diagnosis whereby the most likely causes of signs or symptoms referable to an organ system or a physical finding are most expeditiously considered and then ruled in or out.

UNITERMS: *diagnosis, infection, immunosuppressed patient, neoplasia*

Referências bibliográficas

1. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP: Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N. Engl. J. Med.* 1969; 281: 1137, 1142.
2. Meyer DV, Winston D, Young LS et al. Surveillance cultures in immunosuppressed patients. *Curr. Chemother. Infect. Dis.* 1980; pg 1436.
3. Schwartz SN, Dowling JN, Benkovik C, et al. Sources of gram-negative bacilli colonizing the trachea of intubated patients. *J. Infect. Dis.* 1978; 138: 227-233.
4. Bermudez LE, Panza M, Velasco E Vidal E. Efeito da antibioticoterapia sistêmica sobre a flora microbiana do aparelho gastro-intestinal do paciente hematológico. *Rev. Paulista Med.* 1984; 102: 256-259.
5. Hahn DM, Schimpff SC, Fortner SL. Infection in acute leukemia patients receiving oral non-absorbable antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978; 13: 958-962.
6. Bodey GP, Buckley M, Satle YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1966; 64: 328-340.

7. Bermudez LE, Vidal E, Panza M, Velasco E, Nascimento MC, Medeiros Vaz AM. Controle de infecção hospitalar: Experiência de dois anos. Rev. Bras. Cancerol. 1984. 30: 6-13.
8. Young LS. Nosocomial infection in the immunocompromised adult. Am. J. Med. 1981. 70: 398-341.
9. Bodey GP. Epidemiological studies of Pseudomonas sepsis in patients with leukemia. Am. J. Med. Scien. 1970. 260: 82-87.
10. Gurwith MJ, Bruton JL, Lank BA, et al. Granulocytopenia in hospitalized patients. I - Prognostic factors and etiology of fever. Am. J. Med. 1978. 64: 121-126.
11. Zinner SH for the EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Review of amikacin usage in the EORTC trials. Am. J. Med. 1985. 79 (Suppl 1A): 17-20.
12. Armstrong D, Young LS, Meyer RD et al. Infectious complications of neoplastic diseases. Med. Clin. North Am. 1971. 55: 729-742.
13. Bermudez LE. Bacteremia em pacientes imunocuprimidos. Rev. Paulista Med. 1986. 104: 87-92.
14. Schimpff SC, Young VM. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In Rubin R.H. and Young L.S. (eds): Clinical Approach to infection in the compromised host. Plenum Publishing, New York, 1981, pg 5-34.
15. Rubin R.H. The cancer patients with fever and pulmonary infiltrates; Etiology and diagnostic approach. In Remington J.S. and Swartz M.N. (eds), Current Clinical Topics in Infections Diseases vol. 1, New York, McGraw-Hill, 1980, pg 288-303.
16. Mathay RA, Farmer WC, Odero D. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in the immunocompromised host with pulmonary infiltrates. Thorax 1977. 32: 539-544.
17. Wimberley N, Faling LJ, Bartlett JG. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. Am. Rev. Resp. Dis. 1979. 119: 337-342.
18. Stover D, Zaman A, Hajdu S, Lange H, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. Ann. Intern. Med. 1984. 101: 1-7.
19. Bodey G.P, Fainstein V. Infections of the gastrointestinal tract in the immunocompromised patient. Ann. Rev. Med. 1986. 37: 271-281.
20. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease: A review of 201 cases. Cancer 1974. 33: 850-859.
21. Feld R, Bodey GP, Groschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant diseases. Arch. Intern. Med. 1976. 136: 67-74.
22. Sharma SD, Remington JS. The role of cell-mediated immunity in resistance to infection in the immunocompromised host. In Infections in Immunocompromised host - Pathogenesis, Prevention and Therapy; J. Verhoef et al. (ed), Elsevier, New York, 1980, pg 59-73.
23. Kiehn TE, Wong B, Edwards FF, Armstrong D. Comparative recovery of bacteria and yeasts from lysis centrifugation and a conventional blood culture system. J. Clin. Microbiol. 1983. 18: 300-304.
24. Cheson BD, Plass RR, Rothstein G. Defective opsonization in multiple myeloma. Blood 1980. 55: 602-606.
25. Johnson JE. Cell-mediated immunity - acquired deficiency states. In Waldman RH (ed); Clinical Concepts in Immunology. Williams & Wilkins, Baltimore, 1979, pg 24-38.
26. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. Staphylococcus epidermidis: An increasing cause of infection in granulocytopenic patients. Ann. Intern. Med. 1982. 97 503-508, 1982.