

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA.

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA DA UFSC.

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA.

"INFECÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA HEMATOLÓGICA
MALIGNA"

AUTORAS: Maria Salete Souza Medeiros *

Renata Borges *

ORIENTADORA: Dra. Rachel Duarte Moritz **

* Doutorandas do Curso de Graduação em Medicina da UFSC - 12ª fase.

** Médica do Corpo Clínico do Hospital Universitário.

Florianópolis, julho de 1984.

A G R A D E C I M E N T O

- * Dr. Marco Antônio Silva Rotolo.
- * Funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital Governador Celso Ramos.

ÍNDICE

	Página
I - RESUMO	01
II - INTRODUÇÃO.....	02
III - MATERIAL E MÉTODOS.....	03
IV - RESULTADOS	04
V - DISCUSSÃO	05
VI - CONCLUSÃO	10
VII - SUMMARY	11
VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12
IX - FIGURA E TABELAS	14

I - R E S U M O

No estudo de pacientes portadores de doenças hematológicas malignas, observou-se elevada incidência de infecção. A infecção do trato respiratório foi a mais frequente. Bacilo Gram-negativo foi o agente etiológico mais encontrado, sendo estabelecida uma terapêutica antimicrobiana empírica que compreendeu a associação de penicilina semi-sintética (carbenicilina), cefalosporina (cefalotina) e aminoglicosídeo (amicacina).

Os óbitos ocorridos foram relacionados com neutropenia e doença disseminada.

II - I N T R O D U Ç Ã O

As complicações infecciosas constituem o maior risco em indivíduos com doenças hematológicas, particularmente aquelas com malignidade (1, 5, 8, 9)

Associa-se à neutropenia e ao comprometimento do sistema imunológico determinado por essas doenças, a ação de drogas quimioterápicas, corticosteróides e radioterapia, predispondo os pacientes à infecções por agentes não usualmente encontrados em indivíduos hígidos, principalmente bacilos Gram-negativos, fungos oportunistas e protozoários, principalmente o Pneumocystis carinii (1, 2, 5, 9, 12).

Por se tratarem de pacientes imunodeprimidos que se submetem a diversas internações, ficam os mesmos expostos aos mais variados tipos de microorganismos selecionados pelo meio hospitalar (1, 9). Poderá o paciente apresentar infecções superajuntadas àquelas já estabelecidas, sendo em geral, as responsáveis pelo êxito letal do paciente e dificilmente no exame pós-morte, identifica-se o agente infectante inicial devido à presença de inúmeros microorganismos (9).

Em razão da importância das complicações infecciosas como causa determinante de óbito, e do complexo manejo do paciente imunodeprimido (1, 5, 8, 9, 10, 12), propôs-se um trabalho retrospectivo com a finalidade de avaliar a incidência de infecção e sua evolução em pacientes com doença hematológica maligna.

III - M A T E R I A L E M E T O D O S

Este trabalho constou do levantamento de sessenta e sete (67) prontuários de pacientes admitidos no Hospital Governador Celso Ramos no período de 1983, portadores de doenças hematológicas malignas, incluindo leucose aguda e crônica, linfoma e mieloma múltiplo. Esse levantamento foi realizado através de um protocolo que incluiu os seguintes dados: informações gerais do paciente doença de base, realização ou não de quimioterapia, presença ou não de infecção, leucometria, culturas e outros exames realizados, terapêutica anti-infecciosa empregada e evolução.

Com referência à neutropenia, adotou-se o índice de 500 neutrófilos/mm³, como sinal de mau prognóstico, pois nessa faixa o risco de infecção é significativamente aumentado.

O diagnóstico de infecção de vias aéreas superiores (IVAS) foi colhido nos prontuários revistos, sendo incluído nesse grupo, amigdalite e faringite. Considerou-se o diagnóstico de infecção do trato respiratório pela dificuldade de se estabelecer o diagnóstico definitivo de pneumonia nesses pacientes.

IV - R E S U L T A D O S

Na tabela I é relacionado o número de pacientes com infecção, o número total de infecções ocorridas e a relação de episódios infecciosos por paciente e por doença de base, em razão de serem infecções múltiplas uma constante nesses pacientes. Os portadores de leucose aguda e crônica apresentam o mais elevado índice de episódios de infecções por paciente (1,6). Das infecções ocorridas, a infecção do trato respiratório foi a de maior frequência, compreendendo IVAS e pneumonia na mesma incidência (28,9%).

Na figura I observa-se a relação entre os pacientes com infecção do trato respiratório (IVAS e pneumonia) e sua doença de base.

Relacionou-se o uso de quimioterapia com a presença de neutropenia, e a influência desse fator como determinante de infecção (tabela II).

Das infecções que tiveram etiologia confirmada, houve predominância de bacilos Gram-negativos (16,7%), seguidos por cocos Gram-positivos, fungos e protozoários na mesma incidência (6,7%). Observou-se ainda, a relação entre neutropenia e evolução dos pacientes (tabela III).

Na tabela IV, dos pacientes com infecção, foi observado o número de hemoculturas realizadas, sua positividade (25%) e os óbitos por doença de base.

As infecções ocorridas com as respectivas etiologias e a terapêutica antimicrobiana empregada foram relacionadas com a evolução do quadro clínico do paciente (tabela V).

V - DISCUSSÃO

Ketchel e Rodriguez ⁽⁵⁾ afirmam que a infecção é uma séria complicação em pacientes com câncer que se submetem a terapêutica anti-neoplásica. Este estudo foi concordante com essa afirmação, pois constatou-se 44,8% de infecção em pacientes com doença hematológica maligna. *conclusão não concorda com afirmação*

Das doenças estudadas, os pacientes com leucose aguda apresentaram a mais alta incidência de infecção (68,4%), seguindo-se os portadores de leucose crônica (53,3%), mieloma múltiplo (33,3%) e linfoma (23,8%). Dos pacientes portadores de leucose crônica que apresentaram infecção, os com leucose mielóide crônica estavam em crise blástica, e dos pacientes com leucose linfóide crônica, apenas um estava em crise blástica. Resultados semelhantes são encontrados na literatura (1, 5, 12). Segundo Bodey ⁽¹⁾, os portadores de linfoma tem o mais alto índice de infecção por paciente, o que é discordante deste estudo, cujo índice mais elevado ocorreu nos portadores de leucose aguda e crônica. *único caso geral e específico*

Pneumonia e septicemia são os tipos mais comuns de infecção, especialmente em pacientes com doença hematológica maligna (1, 3, 5, 9, 11, 12). Da mesma forma, neste trabalho observou-se que a infecção do trato respiratório e septicemia foram as infecções de maior ocorrência.

Segundo Bodey ⁽¹⁾, na presença de um estado de imunodepressão, os pacientes podem não apresentar características clássicas de pneumonia, devido à falta de resposta inflamatória.

Das doenças hematológicas malignas estudadas, observou-se que os portadores de linfoma apresentaram a maior incidência de infecção do trato respiratório, enquanto os portadores de leucose aguda apresentaram a maior incidência de septicemia. Há controvérsia desses dados na literatura consultada. Os

achados do presente estudo confirmam os de Valdivieso (12) e discordam parcialmente dos apresentados por Bodey (1).

A infecção do trato genito-urinário ocorreu mais frequentemente nos pacientes com mieloma múltiplo, embora a amostra não tenha sido significativa. Resultados semelhantes são encontrados em outros estudos (1).

As infecções de pele são comuns em pacientes com câncer, por muitas razões. Alguns pacientes permanecem acamados por longos períodos e desenvolvem úlcera de decúbito. Agentes anti-tumor tais como a vincristina e adriamicina causam necrose local quando infiltrados via subcutânea. Dependendo da combinação das drogas infiltradas, pode ocorrer extensivo dano tissular com superinfecção (1).

As infecções de pele predominaram em portadores de leucose aguda, enquanto que no estudo de Bodey (1) ocorreu predominância nos portadores de leucose aguda e crônica.

A neutropenia está associada a um alto risco de infecção e ocorre frequentemente em pacientes com malignidades hematológicas, e em pacientes recebendo agentes quimioterapêuticos (1,2, 5, 8, 9, 12).

O nível absoluto de neutrófilos circulantes necessários para prevenir tais infecções não é claro, mas o risco de infecção é significativamente aumentado quando o número absoluto de neutrófilos é menor que $1.000/\text{mm}^3$, e é marcadamente aumentado com níveis menores que $500/\text{mm}^3$ (1, 2, 5, 9).

Essas afirmações são concordantes com os achados do presente estudo.

Neste trabalho, das infecções que tiveram sua etiologia esclarecida, constatou-se a predominância de bacilos Gram-negativos, especificamente, P. aeruginosa e E. coli, o que é também encontrado em outros estudos (1, 5, 8, 9, 12).

É relatado que a mortalidade associada a essa infecção é extremamente alta na população hospitalar em geral (50%) e até mais elevada (70%) se o organismo causador for a Pseudomonas sp. Quando associada à neutropenia, essa taxa pode elevar-se para 80% (12).

Neste estudo, somente as infecções por E. coli apresentaram mau prognóstico, pois todas as infecções por Pseudomonas aeruginosa evoluíram bem. ?

Na seqüência, as infecções causadas por cocos Gram-positivos (Staphylococcus aureus), fungos (Candida albicans) e protozoário (Pneumocystis carinii), apresentaram a mesma incidência.

As infecções por S. aureus causam menos que 5% das infecções fatais em pacientes com malignidade (12). Neste estudo, as infecções estafilocócicas que ocorreram, tiveram prognóstico desfavorável, em consequência de septicemia.

Entre a população de maior risco para o desenvolvimento de infecção por fungos oportunistas, principalmente Candida albicans, estão os pacientes com neutropenia (1,6, 9), o que se observou igualmente no presente trabalho.

A infecção por protozoário, especialmente P. carinii é importante causa de óbito em paciente imunodeprimido (1,9, 14, 15). Neste estudo, 6,7% das infecções foram por P. carinii, sendo o prognóstico reservado. Os parâmetros usados para firmar o diagnóstico de infecção por esse agente, foram o quadro clínico, expressão radiológica caracterizada por um infiltrado pulmonar difuso, e a resposta terapêutica ao uso de sulfametoxazol-trimetoprim. Desses pacientes nenhum teve confirmação por biópsia.

Bodey e Cols (1), afirmam que a pneumonia por P. carinii deve ser suspeitada no paciente que tem dispnéia e cianose progressivas, poucos achados físicos e aumento do infiltrado pulmonar.

Pacientes apresentando um número de neutrófilos menor que 1.000/mm³

apresentam alta incidência de hemoculturas positivas (9). Neste estudo encontrou-se baixo índice de positividade nas hemoculturas solicitadas. O critério para solicitação de hemocultura baseou-se no quadro clínico do paciente que apresentava suspeita de septicemia ou febre com neutropenia.

Por estar o paciente imunodeprimido sujeito a infecções por germes oportunistas (1, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 15), o pronto e empírico uso de antibióticos bactericidas e de largo espectro constitui uma arma terapêutica de inestimável importância. A terapêutica deve ser particularmente dirigida para bacilos Gram-negativos, devendo-se usar associação de aminoglicosídeo com cefalosporina e penicilina semi-sintética (1,8, 9, 12, 13). O aminoglicosídeo de escolha é a amicacina, pois tem se encontrado resistência com o uso de gentamicina em pacientes neutropênicos (1).

A penicilina mais eficaz em imunodeprimidos e em infecções por P. aeruginosa é a carbenicilina (1, 8, 9, 12, 13).

A cefalosporina de potencial valor em infecções por Klebsiella e E. coli é a cefalotina, sendo portanto a droga de escolha para essas infecções (12).

Neste trabalho, o esquema terapêutico utilizado constou da associação de carbenicilina e amicacina, e, em alguns casos, acrescentou-se a cefalotina. No entanto, não se observou vantagem na associação da cefalosporina quanto à evolução do quadro clínico do paciente.

Em pacientes portadores de pneumonia intersticial foi usado sulfametoxazol-trimetoprim, considerada droga de escolha para o tratamento de pneumonia por P. carinii (1, 9, 11, 14, 15, 16).

A terapêutica instituída para infecções fúngicas (Candida albicans), dependendo do sítio de infecção, foi feita com nistatina ou anfotericina B. O

uso de anfotericina B foi instituído nos pacientes com suspeita de superinfecção, sendo na maioria dos casos constatada doença disseminada (monilíase sistêmica) e infecção mista (fungos + protozoário) que evoluíram para óbito. Na literatura analisada, esse é o esquema terapêutico recomendado (1, 4, 6, 9).

VI - C O N C L U S Ã O

Pode-se aceitar, frente aos resultados encontrados, que os pacientes com doença hematológica maligna, apresentam uma alta incidência de infecção, particularmente os pacientes com leucose aguda e crônica principalmente em crise blástica.

As infecções do trato respiratório foram as mais encontradas, e dentre elas a pneumonia.

Das infecções estudadas, as mais frequentes foram causadas por bacilos Gram-negativos, seguidos por fungos, cocos Gram-positivos e protozoário.

Das hemoculturas realizadas, observou-se baixa incidência de positividade.

Os pacientes que tiveram infecção com etiologia esclarecida apresentaram, na sua maioria, número de neutrófilos menor que $500/\text{mm}^3$.

O esquema terapêutico empregado constou de associação de carbenicilina, amicacina e cefalotina, sendo que a última não apresentou vantagens quanto à evolução do quadro clínico do paciente.

O índice de mortalidade nos pacientes com infecção foi de 30%.

S U M M A R Y

Studying patients, who were victims of malignant haematological diseases, it was observed that these existed a high incident of infections. Among those, the infection of the respiratory tract was the most frequent one. The etiologic agent encountered in the majority of those cases was the Gram-negative bacillus. An empiric antimicrobial therapy was established which included the association of semi-synthetic penicillin (carbenicillin), cephalosporin (cephalothin) and aminoglycoside (amikacin).

Concerning the victims it was found out that the occurrence of death was always linked with neutropenia and a disseminated disease.

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BODEY, G. P.. Infections in Cancer Patients. in: Cancer Treatment Reviews. 2: 89 - 128, 1975.
2. BODEY, G. P. et alli. Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. in: Annals of Internal Medicine . 4: 328 - 340, Feb. 1966.
3. BODEY, G. P. et alli. Pulmonary Complications of Acute Leukemia. in: Cancer. 19: 781 - 792, 1966.
4. GRAYBILL, J. R.. New Antifungal Agents. in: Clinical Microbiology Newsletter. 4, junho 1982.
5. KETCHEL, S, J. & RODRIGUEZ, V. Acute Infections in Cancer Patients . in: Seminars in Oncology. 5: 167 - 179, 1978.
6. KRICK, J. A. & REMINGTON; J. S. Opportunistic Invasive Fungal Infections in Patients with Leukemia and Lymphoma. in: Clinics in Haematology. 5: 249 - 297, junho 1976.
7. KURRLE; E. et alli. Risk Factors for Infections of the Oropharynx and the Respiratory Tract in Patients with Acute Leukemia. in: The Journal of Infectious Diseases. 122: 128 - 135, 1981.
8. RODRIGUEZ, V. & BODEY, G. P. . Antibacterial Therapy Special Considerations in Neutropenic Patients. in: Clinics in Haematology. 5: 347 - 377, junho 1976.
9. RUBIN, R. H.. Infection in the Immunosuppressed Host. in: Infectious Disease. 7: 1 - 25, 1979.
10. SICKLES, E. A. et alli. Clinical Presentation of Infection in Granu-

- locitopenic Patients. in: Arch Intern Medicine. 135: 715 - 719 ,
1975.
- 11.. SINGER, C. et alli. Diffuse Pulmonary Infiltrates in Immunosuppressed
Patients. in: The American Journal of Medicine . 66: 110 - 119 ,
1979.
12. VALDIVIESO, M.. Bacterial Infection in Haematological Diseases. in: Clinics in Haematology. 5: 229 - 248, junho 1976.
13. WADE, J. C. & SCHIMPSS, S. C. Antibiotic Therapy for Fever Granulociti-
topenic Patients. in: Antibiotic Combination Therapy in the Compro-
mised Host. p. 126 - 145, 1982.
14. WALZER, P. D. Pneumocystis carinii. in: Clinical Microbiology Newslet-
ter. 3, março 1981.
15. WALZER, P. D.. et alli. Pneumocystis carinii Pneumonia in the United '
States. in: Annals of Internal Medicine. 80: 83 - 93, 1974.
16. WINSTON; D. J. et alli. Trimethoprim - Sulfamethoxazole for the '
Treatment of Pneumocystis carinii Pneumonia. in: Annals of Inernal
Medicine . p. 762 - 769, 1980.

FIGURA E TABELAS

FIGURA 1 - RELAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM INFECÇÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO (%) E A DOENÇA DE BASE.

TABELA I - INFECÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS MALIGNAS.

TABELA II - RELAÇÃO ENTRE QUIMIOTERAPIA, NEUTROPENIA E INFECÇÃO.

TABELA III- ORGANISMOS ISOLADOS EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS E PROGNÓSTICO.

TABELA IV - HEMOCULTURA O ÓBITO EM RELAÇÃO À DOENÇA DE BASE.

TABELA V - ESQUEMA E RESPOSTA TERAPÊUTICA EM PACIENTES PORTADORES DE INFECÇÃO.

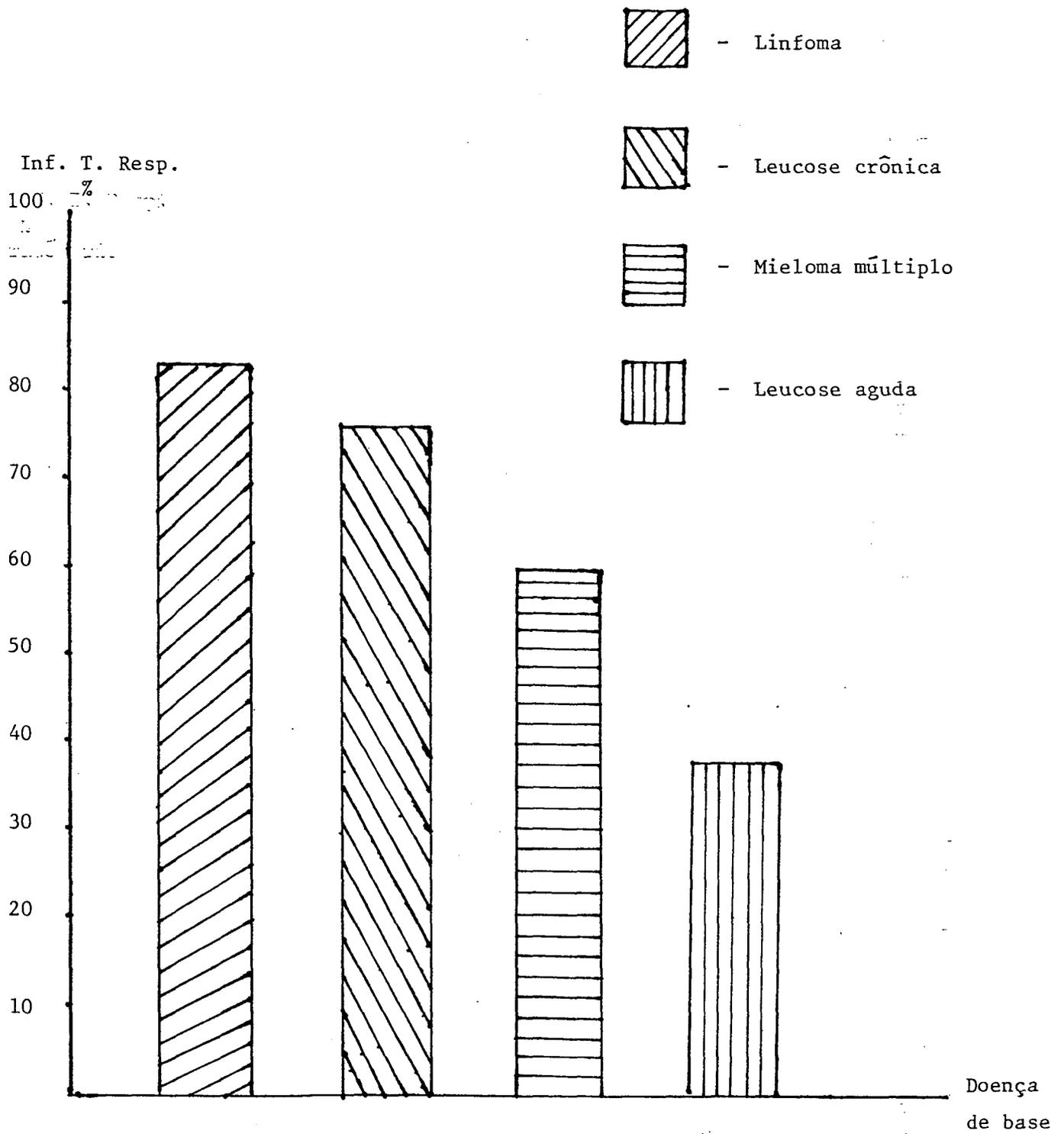


FIGURA 1 - Relação entre os pacientes com infecção do Trato Respiratório (%) e doença de base.

Fonte: Prontuários de pacientes portadores de doenças Hematológicas Malignas, 1983, HGCR.

TABELA I - Infecção em pacientes com doenças hematológicas malignas

	Leucose aguda		Leucose crônica		Mieloma múltiplo		linfoma		total
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº
pacientes estudados	19		15		12		21		67
pacientes c/infecção	13	(68,4)	8	(53,3)	4	(33,3)	5	(23,8)	30 (44,8)
Nº de infecções	21		13		5		6		45
episódios p/paciente	1,6		1,6		1,2		1,2		
sítio de infecção:									
T. Resp. superior	4	(19)	5	(38,4)	1	(20)	3	(50)	13 (28,1)
Pneumonia	4	(19)	5	(38,4)	2	(40)	2	(33,3)	13 (28,9)
Pele	2	(9,5)	-		-		-		2 (4,4)
Genitourinário	2	(9,5)	-		1	(20)	-		3 (6,7)
Septicemia	4	(19)	1	(7,7)	-		-		5 (11,1)
outros	5	(23,8)	2	(15,3)	1	(20)	1	(16,7)	9 (20)

Fonte: Prontuários de pacientes portadores de Doenças Hematológicas Malignas, 1983, HGCR

TABELA II - Relação entre quimioterapia, neutropenia e infecção

Doença	Nº	QT	Neutropenia	c/infecção	s/infecção
Leucose aguda	19	14	12	9	3
Leucose crônica	15	15	2	2	-
Mieloma múltiplo	12	8	1	1	-
Linfoma	21	19	1	1	-

Fonte: Prontuários de pacientes portadores de Doenças Hematológicas Malignas, 1983, HGCR

TABELA III - Organismos isolados em pacientes neutropênicos e prognóstico

Agente	Neutrófilos > 500 ≤ 500	Nº	%	evolução	
				boa	ôbito
cocos G +	≤ 500	2	6,7	-	2
Bacilo G -					
P. aeruginosa	≤ 500	1		1	-
E. coli	≤ 500	2	16,7	1	1
	> 500	2		1	1
Alcaligenes	> 500	1	3,3	1	-
Fungos	≤ 500	2	6,7	-	2
P. carinii	≤ 500	2	6,7	-	2

Fonte: Prontuários de pacientes portadores de Doenças Hematológicas Malignas, 1983, HGC

TABELA IV - Hemocultura e óbito em relação à doença de base.

	Leucose aguda	Leucose crônica	Mieloma múltiplo	linfoma	total (%)
Hemocultura não real.	2	5	4	3	14 (46,7)
Hemocultura real.	11	3	-	2	16 (53,3)
Hemocultura pos.	3	1	-	-	4 (25)
Óbito	5	2	1	1	9 (30)

Fonte: Prontuários de pacientes portadores de Doenças Hematológicas Malignas, 1983, HGC

TABELA V - Esquema e resposta terapêutica em pacientes portadores de infecção

Agente	Infecção	Esquema Terapêutico	evolução	
			boa	Óbito
candida sp.	monilíase sist.	nistat./carben/amic/ anfot B		x
P. carinii + candida	P N intersticial + mon. sist.	cefazol/ S + T/amic/carben genta/ anfot / B		x
P carinii	P N intersticial + sepsis (?)	clindam/carben/amic/cefalot/ S + T		x
S. aureus	apendicite ag. + septicemia	genta/carben/clindam		x
P. aeruginosa	amigdalite + septicemia	carben/amic/oxacilina	x	
E. coli	septicemia	-		x
alcaligenes	P N	carben/amic/anfot B	x	

Fonte: Prontuários de pacientes portadores de Doenças Hematológicas Malignas, 1983, HCCR

**TCC
UFSC
CM
0152**

N.Cham. TCC UFSC CM 0152
Autor: Medeiros, Maria Sa
Título: Infecção em pacientes com doença



972809787

Ac. 253346

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM