

EPIDEMIOLOGIA E PERFIL DE SENSIBILIDADE DOS GERMES
ISOLADOS DE HEMOCULTURAS DE PACIENTES HEMATOLÓGICOS
COM NEUTROPENIA FEBRIL

EPIDEMIOLOGY AND SENSITIVITY PROFILE OF GERMS ISOLATED IN BLOOD
CULTURES OF HEMATOLOGICAL PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA

Christiano Perin¹, Gustavo Faulhaber², Rodrigo Pires dos Santos³,
Beatriz Graeff Santos Seligman⁴, Lúcia Maria Silla⁵

RESUMO

Introdução: A neutropenia febril (NF) é uma complicação muito freqüente nos pacientes com neoplasias hematológicas submetidos à quimioterapia. O manejo da NF permanece muito problemático especialmente pela mudança constante do espectro dos germes e da sensibilidade aos antimicrobianos. Desta forma, torna-se imprescindível conhecer a epidemiologia local das infecções associadas à NF.

Objetivo: Determinar a prevalência e a sensibilidade aos antimicrobianos dos germes isolados de hemoculturas (HMC) de pacientes hematológicos com NF internados no HCPA.

Métodos: Foram analisadas, retrospectivamente, todas as HMC solicitadas para pacientes com NF (contagem total de neutrófilos <500 /uL) internados na Unidade de Hematologia do HCPA entre fev/2003 e fev/2005. Considerou-se febre uma temperatura axilar >38,5°C ou duas medidas >38°C em 24 horas. Comparou-se o perfil de sensibilidade das infecções em pacientes com NF em relação às demais unidades de internação clínica do hospital.

Resultados: Foram solicitadas no período em estudo 2389 hemoculturas para 178 pacientes. Destas, 719 (30,1%) foram positivas sendo que este percentual subiu para 38,7% quando consideradas apenas as hemoculturas coletas sem a vigência de antibiótico. A análise dos germes isolados revelou que a maioria das infecções foi causada por Bacilos Gram-negativos (53,8%) seguido pelos Cocos Gram-positivos (31,2%). Os microrganismos isolados com maior freqüência foram: *E. coli* (14,6%), *S. aureus* (13,8%), *K. pneumoniae* (12,2%), *Streptococcus sp.* (8,5%), *Pseudomonas sp.* (7,9%), *Staphylococcus coagulase-negativo* (7,3%). A sensibilidade dos Bacilos Gram-negativos aos diferentes antimicrobianos foi: Cefepime (63%), Amicacina (65%), Ciprofloxacina (63%), Piperacilina/Tazobactam (71%), Ceftazidima (63%), Meropenem (97%). A sensibilidade dos Cocos Gram-positivos foi: Oxacilina (30%), Levofloxacina (38%), Vancomicina (100%). Comparativamente ao perfil de sensibilidade das unidades de internação clínica adulta não-hematológicas constatou-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a sensibilidade dos Bacilos Gram-negativos ao Cefepime (63% x 82%) e a Ceftazidima (63% x 82%) e entre os Cocos Gram-positivos à Oxacilina (30% x 50%).

Conclusões: A coleta constante de dados sobre a prevalência dos germes e sua sensibilidade aos antimicrobianos é indispensável para o estabelecimento de tratamentos

¹ Médico Residente do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

² Médico Residente do Serviço de Hematologia do HCPA.

³ Médico Infectologista. Médico Contratado da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCPA.

⁴ Professora do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Chefe do Serviço de Medicina Interna do HCPA.

⁵ Professora Doutora do Departamento de Medicina Interna da UFRGS. Chefe do Serviço de Hematologia do HCPA.

Correspondência: Christiano Perin – Rua João Paetzel, 964 / 302 – Porto Alegre – RS – CEP 91330-281 – Tel: (51) 3381 3373 – E-mail: perinpoa@terra.com.br

empíricos para a NF. O perfil de sensibilidade diferenciado em relação às demais unidades de internação faz necessária a criação de protocolos específicos de tratamento da NF.

Unitermos: Neutropenia febril, hemoculturas, epidemiologia, perfil de sensibilidade, hematologia.

ABSTRACT

Introduction: Febrile Neutropenia (FN) is a common complication in patients with hematological neoplasias in whom chemotherapy is given. The management of FN remains troublesome, specially due to constant changes in the spectrum of germs and their sensitivity to antimicrobials. Thus, it is indispensable to know the local epidemiology of FN associated infections.

Objective: To determine the prevalence and the sensitivity to antimicrobials of germs isolated from blood cultures of hematological patients with FN admitted in HCPA.

Methods: Retrospective analysis were made of all the blood cultures requested for patients with FN (total neutrophil count less than 500/ul) admitted to the Hematology Unit of HCPA from Feb 2003 to Feb 2005. It was considered to be a fever if the axillary temperature was higher than 38.5°C or if it was registered for more than in two occasions, a temperature higher than 38°C in a period of 24 hours. The profile of sensitivity of germs in FN patients was compared to the other units from the admitting wards in the hospital.

Results: Two thousand three hundred and eighty nine blood cultures were performed for 178 patients during the study period. Of those, 719 (30.1%) were positive, and this number raised to 38.7% in blood cultures of patients that were not started in any antibiotics. The isolated germs showed that the majority of infections were caused by Gram negative Bacilli (53.8%) followed by Gram positive Cocci (31.2%). The most commonly isolated germs were: *E. coli* (14,6%), *S. aureus* (13,8%), *K. pneumoniae* (12,2%), *Streptococcus sp.* (8,5%), *Pseudomonas sp.* (7,9%), coagulase-negative *Staphylococcus* (7,3%). The sensitivity of Gram negative Bacilli to the antimicrobials were: Cefepime (63%), Amikacin (65%), Ciprofloxacin (63%), Piperacillin/Tazobactam (71%), Ceftazidime (63%), Meropenem (97%). The sensitivity of Gram positive cocci were: Oxacillin (30%), Levofloxacin (38%), Vancomycin (100%). The sensitivity profile was compared to the general adult in-hospital ward and there was a statistically significant ($p < 0,05$) difference from the Gram negative bacilli sensitivity to Cefepime (63% x 82%) and Ceftazidime (63% x 82%) and in the sensitivity of the Gram positive cocci to Oxacillin (30% x 50%).

Conclusions: Constant surveillance of the data on prevalence of germs and their sensitivity to antimicrobials is very important for establishing the empiric therapy for FN. The specific sensitivity profile in comparison to other wards justify the need for establishment of specific therapy protocols in the treatment of FN.

Key words: Febrile neutropenia, blood cultures, epidemiology, microbiological data, hematology.

INTRODUÇÃO

A neutropenia febril (NF) é a complicação mais frequente nos pacientes com neoplasias hematológicas submetidos à quimioterapia sendo responsável por altas taxas de morbi-mortalidade (1). Infecção evidente ou oculta é detectada entre 30-60% dos pacientes neutropênicos que desenvolvem febre. Por apresentarem uma resposta inflamatória francamente diminuída, os sinais e sintomas de infecção em pacientes neutropênicos são mínimos e a febre acaba sendo a principal, e às vezes a única, manifestação de infecção subjacente (2). Quando não tratadas,

as infecções em pacientes neutropênicos costumam ser rapidamente progressivas e de alta gravidade. Assim, a NF deve ser encarada como uma emergência médica e o início de antibioticoterapia empírica deverá ser sempre imediato (3,4).

Apesar do constante aprimoramento diagnóstico e terapêutico, o manejo da NF permanece muito problemático especialmente pela mudança constante do espectro dos germes e da sensibilidade aos antimicrobianos (4,5). Desta forma, torna-se imprescindível conhecer a epidemiologia local das infecções associadas à NF visto que a terapia empírica inicial deve ser,

sempre que possível, baseada na epidemiologia e perfis de sensibilidade locais.

O objetivo do presente estudo foi de determinar a prevalência e a sensibilidade aos antimicrobianos dos germes isolados de hemoculturas de pacientes hematológicos com NF internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e de comparar o perfil de sensibilidade destas infecções com o das demais unidades de internação clínica adulta do hospital.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram analisadas, retrospectivamente, todas as hemoculturas solicitadas para pacientes neutropênicos (contagem total de neutrófilos <500 /uL) internados na Unidade de Hematologia do HCPA entre fevereiro de 2003 e fevereiro de 2005. Esta primeira seleção foi realizada por meio do sistema de informática do HCPA (AGH). Através da análise de prontuários foram selecionadas apenas as hemoculturas coletadas por causa da presença de febre nestes pacientes. Considerou-se febre uma temperatura axilar $>38,5^{\circ}\text{C}$ ou duas medidas $>38^{\circ}\text{C}$ em 24 horas. Os dados referentes ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos germes isolados nas hemoculturas também foram extraídos por meio da análise dos prontuários.

Comparou-se o perfil de sensibilidade das infecções em pacientes com NF em relação às infecções (bacteremias) nas demais unidades de internação clínica adulta do hospital no período de janeiro de 2004 a fevereiro de 2005. Para esta comparação considerou-se um período de tempo mais curto pois se sabe que a sensibilidade aos antimicrobianos varia bastante em relação ao tempo, dessa forma preferiu-se estudar um período mais recente. Os dados de sensibilidade da internação clínica geral foram conseguidos junto à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HCPA que realiza o monitoramento periódico da sensibilidade aos antimicrobianos nas grandes áreas do hospital (internação adulta e pediátrica, unidade de tratamento intensivo e cirurgia).

Para a análise estatística empregou-se o teste de Qui-Quadrado e o nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTADOS

Foram solicitadas no período em estudo 2389 hemoculturas para 178 pacientes com neutropenia fe-

bril. Destas, 719 (30,1%) foram consideradas positivas por apresentarem crescimento bacteriano; 1633 (68,3%) foram consideradas negativas por não apresentarem crescimento bacteriano; e 59 (1,6%) foram classificadas como inapropriadas por apresentarem crescimento de germes considerados como contaminantes. Dos 178 pacientes, 99 (55,6%) apresentaram alguma hemocultura positiva durante a internação.

Quando analisamos apenas as hemoculturas coletadas após o primeiro episódio febril (ocasião em que os pacientes geralmente estão sem antibioticoterapia) a taxa de positividade subiu para 39,5%. Observamos também que a taxa de positividade das hemoculturas coletadas na vigência de antibioticoterapia foi significativamente menor em relação as que foram coletadas na ausência de antibiótico nas últimas 24 horas (22,5% x 38,7%; $p < 0,05$).

A mortalidade geral no período estudado foi de 19,7% (35/178 pacientes). A mortalidade entre os pacientes com NF que apresentaram hemoculturas positivas durante a internação foi significativamente menor em relação aos que não apresentaram isolamento de germes nas hemoculturas (14% x 22,3%; $p < 0,05$).

A análise dos germes isolados revelou que a maioria das infecções foi causada por Bacilos Gram negativos (53,8%) seguido pelos Cocos Gram positivos (31,2%). A distribuição e a frequência dos principais germes isolados nas hemoculturas encontram-se representadas nos **Gráficos 1 e 2**.

A sensibilidade dos Bacilos Gram negativos aos diferentes antimicrobianos é demonstrada na **Tabela 1** e a sensibilidade dos Cocos Gram positivos na **Tabela 2**. Comparativamente ao perfil de sensibilidade das infecções nas demais unidades de internação clínica adulta do hospital constatou-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a sensibilidade dos Bacilos Gram-negativos ao Cefepime (63% x 82%) e a Ceftazidima (63% x 82%) e entre os Cocos Gram-positivos à Oxacilina (30% x 50%) (**Tabelas 3 e 4**).

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a bacteremia é um evento comum entre os pacientes hematológicos com neutropenia febril (55,6% tiveram alguma hemocultura positiva durante a internação). Em nosso meio, os principais agentes etiológicos implicados nas infecções de pacientes com NF são os Bacilos Gram-negativos, ao contrário do que vem ocorrendo nos EUA e na maioria dos países europeus, onde os Cocos Gram-positivos são os germes mais prevalentes.

Durante a década de 90 vários estudos demonstraram uma mudança na etiologia das infecções em

neutropênicos febris, passando a ser os Cocos Gram-positivos (principalmente os *Staphylococcus* coagulase-negativos) e não mais os Bacilos Gram-negativos os agentes mais prevalentes (6,7). Várias explicações para essa mudança são aventadas incluindo o uso mais agressivo de radioterapia e quimioterapia com conseqüente desenvolvimento de mucosite, neutropenias mais prolongadas e graves e o maior uso de cateteres intravenosos. Mas, certamente, a principal causa envolvida nessa mudança é o uso rotineiro de antibióticos profiláticos (fundamentalmente quinolonas) em pacientes submetidos à quimioterapia em muitos centros no exterior (5,6). Vários estudos recentes com diferentes percentagens de pacientes recebendo antibioticoterapia profilática demonstram o impacto da variação da proporção de pacientes recebendo profilaxia na etiologia das infecções. *Winston et al.* (8) relataram uma preponderância de bacilos Gram-negativos (55,6% dos isolados) em seu estudo que analisou infecções em 541 pacientes com NF que não haviam recebido antibiótico profilático. Dados similares foram encontrados por *Feld et al.* (9) que avaliou 411 pacientes com NF, que em sua maioria não haviam recebido profilaxia, e observou um

predomínio de infecções por Bacilos Gram-negativos (55,9% dos isolados sendo a *Escherichia coli* o germe mais freqüente). Por outro lado, estudos realizados com pacientes que receberam antibioticoterapia profilática mostram um claro predomínio de infecções por Cocos Gram-positivos. *Del Favero et al.* (10) encontraram 66,1% de infecções por Cocos Gram-positivos sendo mais de 2/3 destas causadas por *Staphylococcus* coagulase-negativos e *Cordonnier et al.* (11) encontraram 67,1% das infecções sendo causadas por Cocos Gram-positivos numa análise que incluiu 513 pacientes com NF. Dessa forma, a preponderância de infecções por Bacilos Gram-negativos encontrada em nosso estudo é explicada pelo fato de que no HCPA não é utilizada antibioticoterapia profilática nos pacientes hematológicos submetidos a quimioterapia.

A taxa de positividade das hemoculturas em pacientes com NF em nosso meio é semelhante a relatada na literatura internacional (30-40%) (1,7). Em nosso estudo o uso prévio de antibiótico diminuiu significativamente a taxa de positividade das hemoculturas (38,7% versus 22,5%), fato que já foi demonstrado em vários outros estudos e que ressalta a importância da coleta

Tabela 1. Sensibilidade aos antimicrobianos dos Bacilos Gram negativos isolados com maior freqüência nas hemoculturas de pacientes hematológicos com neutropenia febril

	Amicacina	Cefepime	Ciprofloxacino	Meropenem	Piperacilina/ tazobactam
<i>E. coli</i>	91%	66%	55%	100%	91%
<i>K. pneumoniae</i>	83%	75%	63%	100%	66%
<i>Pseudomonas</i> sp.	50%	62%	83%	87%	87%
<i>Acinetobacter</i> sp.	55%	60%	50%	100%	71%
<i>Enterobacter</i> sp.	81%	76%	61%	100%	75%
Todos	65%	63%	63%	97%	71%

Tabela 2. Sensibilidade aos antimicrobianos dos Cocos Gram positivos isolados com maior freqüência nas hemoculturas de pacientes hematológicos com neutropenia febril

	Levofloxacino	Oxacilina	Vancomicina
<i>S. aureus</i>	42%	42%	100%
<i>Staphylococcus</i> coagulase negativo	22%	22%	100%
<i>Streptococcus</i> sp.	100%	100%	100%
Todos	38%	30%	100%

dos culturais previamente ao início da antibioticoterapia.

Fato relevante é que no presente estudo os pacientes com NF que apresentaram hemoculturas positivas durante a internação tiveram mortalidade significativamente menor em relação aos que não apresentaram isolamento de germes nas hemoculturas (14% versus 22,3%). Estes achados ressaltam a importância do diagnóstico e tratamento específicos visto que os pacientes que não apresentaram crescimento de germes nas hemoculturas foram conseqüentemente tratados com esquemas empíricos e acabaram por ter uma maior mortalidade talvez pela cobertura inadequada que foi dada à sua infecção.

O estudo comparativo entre a sensibilidade aos antimicrobianos dos germes isolados das hemoculturas de pacientes com NF e dos isolados nos pacientes internados nas demais unidades de internação clínica adulta do hospital revelou que há uma maior taxa de resistência aos antimicrobianos no grupo da neutropenia febril

como mostrado nas Tabelas 3 e 4. A maior resistência aos antimicrobianos entre os pacientes hematológicos com NF pode ser devida ao elevado número de internações hospitalares neste grupo de pacientes, ao freqüente uso de antibióticos e as internações prolongadas com conseqüente risco aumentado de infecções nosocomiais. Dessa forma, o perfil de sensibilidade diferenciado em relação às demais unidades de internação faz necessária a criação de protocolos específicos para o tratamento da NF.

O esquema empírico inicial para tratamento da NF no HCPA é constituído de Cefepime associado à Amicacina. A sensibilidade dos Bacilos Gram-negativos em geral ao Cefepime foi de 63% e à Amicacina de 65% mostrando que há uma cobertura empírica inicial insuficiente tendo em vista que as infecções nestes pacientes são consideradas sempre graves e de alta letalidade e que o atraso no uso do antibiótico correto é um fator preditivo independente de mortalidade na sepse

Tabela 3. Comparação da sensibilidade aos antimicrobianos dos Bacilos Gram negativos isolados de hemoculturas de pacientes hematológicos com neutropenia febril em comparação aos pacientes internados nas demais unidades de internação adulta do hospital.

Antibiótico	Neutropenia Febril (n=46)	Internação Adulta Geral (n=700)
Amicacina	65%	75%
Cefepime *	63%	82%
Ciprofloxacino	64%	72%
Meropenem	97%	94%
Ceftazidima *	63%	82%
Piperacilina/Tazobactam	71%	73%

* $p < 0,05$

Tabela 4. Comparação da sensibilidade aos antimicrobianos dos Cocos Gram positivos isolados de hemoculturas de pacientes hematológicos com neutropenia febril em comparação aos pacientes internados nas demais unidades de internação adulta do hospital.

Antibiótico	Neutropenia Febril (n= 45)	Internação Adulta Geral (n= 1190)
Clindamicina	45%	59%
Cloranfenicol	72%	76%
Oxacilina *	30%	50%
Vancomicina	100%	99%

* $p < 0,05$

(4,12). Outro dado preocupante é que como 1/3 das infecções foram causadas por Cocos Gram-positivos e que 70% destes são sensíveis apenas à Vancomicina, talvez o uso da Vancomicina no esquema empírico inicial se fizesse necessário.

Por fim, as informações apresentadas neste estudo permitem concluir que a coleta constante de dados sobre a prevalência dos germes e sua sensibilidade aos antimicrobianos é indispensável para o estabelecimento de tratamentos empíricos para a neutropenia febril e para a constante atualização do seu protocolo de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. The Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-51.
2. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. N Engl J Med 1999; 341: 893-900.
3. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328: 1323-32.
4. Rolston KVI. The Infectious Diseases Society of America 2002 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Patients with Cancer and Neutropenia: Salient Features and Comments. Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl 1): 44-8.
5. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a Consensus Conference. Clin Infect Dis; 39 (Suppl 1): 1-6.
6. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl 1): 25-31.
7. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological Data for Patients with Febrile Neutropenia. Clin Infect Dis; 39 (Suppl 1): 7-10.
8. Winston DJ, Lazarus H, Beveridge RA, Hathorn JW, Gucalp R, Ramphal R, et al.. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. Clin Infect Dis 2001; 32:381-90.
9. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. J Clin Oncol 2000; 18: 3690-8.
10. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001; 33:1295-301.
11. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis 2003; 36:149-58.
12. Tamura K. Initial empirical antimicrobial therapy: duration and subsequent modifications. Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl 1): 59-64.

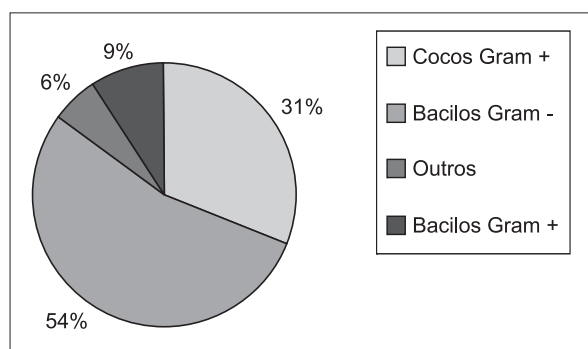


Figura 1. Distribuição dos germes isolados das hemoculturas de pacientes com neutropenia febril.

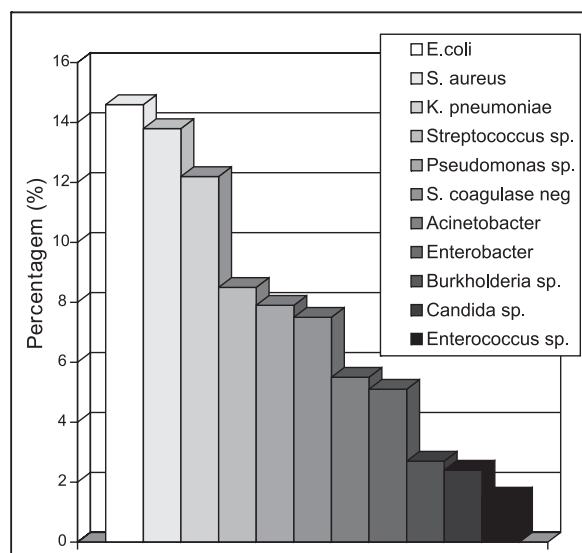


Figura 2. Distribuição das espécies de microorganismos isolados das hemoculturas de pacientes com neutropenia febril, em ordem decrescente de frequência.