

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

INFECÇÃO PULMONAR NA CRIANÇA
NEUTROPÊNICA FEBRIL

FERNANDA PAULA SIMÕES GAMA REGINA

Belo Horizonte
2011

FERNANDA PAULA SIMÕES GAMA REGINA

INFECÇÃO PULMONAR NA CRIANÇA NEUTROPÊNICA FEBRIL:

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do título de Especialização em Pneumologia Pediátrica.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a Cristina Gonçalves Alvim.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Reitor: Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Ricardo Santiago Gomes

Pró-Reitor de Pesquisa: Renato de Lima Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Benigna Maria de Oliveria

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof. Ivani Novato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Prof^a. Maria Cândida FerrarezBouzada Viana

Prof^a. Michelle Ralil da Costa (Disc. Titular)

AGRADECIMENTOS

À Professora Cristina Gonçalves Alvim, orientadora deste estudo, pelo incentivo em momentos nos quais eu tanto precisei, pela compreensão e por toda a ajuda dispensada.

Ao grupo de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, pelos ensinamentos.

Aos colegas da especialização, pelo companheirismo.

Ao paciente do presente estudo e sua mãe, pelo testemunho de fé e amor incondicional, essencial ao meu aprendizado.

Aos meus pais e irmãos pelo incentivo.

Ao meu esposo, pela ajuda, compreensão e paciência.

À minha querida sogra, Glycia Regina, pelo amparo ímpar, e com quem sei que posso sempre contar.

À minha grande amiga Rúbia, pela cumplicidade nesta caminhada..

SUMÁRIO

Introdução	6
Objetivos	8
Metodologia	9
Infecção pulmonar na criança neutropênica febril	10
Definição de Neutropenia e Febre	10
Causas mais comuns de neutropenia em crianças	10
Epidemiologia da infecção pulmonar em paciente com neutropenia febril	11
Etiologia dos infiltrados pulmonares	12
Diagnóstico por imagem na infecção pulmonar em paciente com neutropenia febril	15
Diagnóstico laboratorial na infecção pulmonar em paciente com neutropenia febril	19
Abordagem terapêutica da infecção pulmonar em paciente com neutropenia febril	21
Referências bibliográficas	25

INTRODUÇÃO

Relato de Caso

Paciente de 12 anos, sexo masculino, natural e proveniente de Itueta, leste de Minas Gerais. Admitido com história de adinamia, dor em membros inferiores e palidez cutâneo-mucosa, apresentando hemograma com anemia, plaquetopenia e linfocitose importante. A propedêutica inicial revelou acometimento medular compatível com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Na indução quimioterápica o paciente apresentou-se neutropênico febril, com tosse, dispnéia, taquipnéia e hipoxemia.

Foi iniciada antibioticoterapia venosa de amplo espectro de forma empírica, coletados exames laboratoriais e de imagem para rastreamento infeccioso.

A radiografia de tórax mostrou infiltrado retículo-nodular bilateral sem consolidação focal ou comprometimento pleural.

Diante da piora clínica, com insuficiência respiratória aguda, foi encaminhado ao CTI com indicação de ventilação mecânica, adicionada Anfotericina B e expandida propedêutica com a tomografia de tórax.

A tomografia computadorizada de tórax evidenciou opacidades nodulares de contornos mal definidos bilateralmente, com áreas de opacidade em vidro fosco de permeio.

Pensando-se na possibilidade de aspergilose invasiva a Anfotericina B foi trocada por Voriconazol venoso.

Mesmo diante dos esforços realizados o paciente faleceu.

O caso relatado acima foi acompanhado por mim ainda durante a residência em Pediatria no Hospital Santa de Misericórdia de Belo Horizonte, em 2010. ...Ele simboliza a minha motivação para estudar e colaborar com o diagnóstico mais preciso e tratamento mais adequado das crianças neutropênicas febris, buscando o aumento da sobrevida, com menos efeitos adversos e menor sofrimento. ...Durante a residência de pneumologia pediátrica, no Hospital das Clínicas da UFMG, novamente me vi diante da dúvida de como conduzir a suspeita de infecção pulmonar em crianças em tratamento de leucemia e outras

neoplasias. Espero deixar aqui minha contribuição para um serviço que propiciou um grande aprendizado profissional e pessoal....

OBJETIVOS

Objetivo geral

Realizar a revisão de literatura sobre infecção pulmonar em crianças com neutropenia febril.

Objetivos específicos

- 1) Definir neutropenia e febre
- 2) Compreender a epidemiologia e etiologia das infecções pulmonares em criança com neutropenia febril
- 3) Estabelecer os recursos disponíveis para o diagnóstico por imagem e laboratorial e como utilizá-los nas infecções pulmonares em criança com neutropenia febril
- 4) Buscar estabelecer uma referência para a abordagem terapêutica das infecções pulmonares em criança com neutropenia febril.

METODOLOGIA

Foi realizada a revisão de literatura referente aos termos-chaves “neutropenia febril”, “infecção pulmonar” e “crianças” (em inglês e português), no período de 2005 a 2011. Além disso, procedeu-se a leitura de revisões da base Uptodate relativas ao tema.

INFECÇÃO PULMONAR NA CRIANÇA NEUTROPÊNICA FEBRIL

Definição de Neutropenia e Febre

A neutropenia é definida na criança acometida por doença oncológica quando a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) está menor que $500 \text{ células} \times 10^9/\text{L}$ ou $\geq 500 \text{ células} \times 10^9/\text{L}$ com tendência à queda nos próximos dias ou $\geq 500 \text{ células} \times 10^9/\text{L}$ em pacientes que já apresentem sinais clínicos de infecção [1].

Na abordagem da criança neutropênica febril, além de definirmos a neutropenia é importante definirmos a febre. Na literatura o ponto de corte para febre é variado, inclusive levando-se em consideração os diferentes locais do corpo onde a medida da temperatura corporal é realizada. Em nosso meio é mais comum que esta medida seja feita na região axilar. Cakir e cols consideram que há febre, se temperatura axilar $\geq 38,3 \text{ C}$ ou $\geq 38,0 \text{ C}$ por mais de uma hora [2].

A medida da temperatura retal deve ser evitada em pacientes neutropênicos febris devido aos riscos de trauma da mucosa e bacteremia [3].

Febre, muitas vezes, é o único sinal de infecção oculta no paciente neutropênico. No entanto, esse sinal pode estar ausente em alguns pacientes infectados que, ao invés de febris apresentam-se com hipotermia, hipotensão, apáticos ou confusos. Assim, a infecção deve ser considerada e tratada empiricamente se houver sinais de deterioração clínica em uma criança neutropênica, independentemente da temperatura registrada [3].

Causas mais comuns de neutropenia em crianças

A condição de neutropenia ocorre em crianças principalmente quando acometidas por doenças hematológicas malignas, submetidas à quimioterapia ou a terapias imunossupressoras em vias de receberem transplantes ou para tratamento de doenças subjacentes [4].

A neutropenia é o principal fator de risco para infecção pulmonar em pacientes imunocomprometidos, sua profundidade e duração se correlacionam com a gravidade das infecções e a mortalidade dos pacientes [5].

O risco aumenta progressivamente em pacientes com CAN <1000 células/microL, CAN ≤ 500 células/microL e CAN ≤ 100 células/microL (neutropenia profunda). Pacientes com neutropenia prevista para durar mais de sete dias também estão em maior risco do que aqueles com neutropenia de curta duração [3].

O espectro de pacientes imunocomprometidos tem se expandido com a sobrevivência prolongada de pacientes receptores de transplantes, sejam de órgãos sólidos ou células hematopoiéticas, bem como os pacientes portadores de deficiências imunológicas congênitas ou adquiridas (HIV/AIDS), além dos pacientes submetidos a tratamentos imunossupressores devido a doenças auto-imunes. Novas terapias imunossupressoras acabam por criar um conjunto diversificado de deficiências imunes, que criam o substrato para infecções oportunistas [5].

Epidemiologia da infecção pulmonar em paciente com neutropenia febril

A epidemiologia e o risco para infecção pulmonar em pacientes imunodeficientes mudaram com a intensidade crescente dos regimes de quimioterapia e/ou imunossupressores e com padrões de uso de antimicrobianos. A profilaxia de rotina aumentou o risco para patógenos incomuns que são resistentes a agentes profiláticos, incluindo estreptococos fluoroquinolonas-resistentes, fungos azol-resistentes, e citomegalovírus ganciclovir-resistente [5]. A infecção pulmonar continua sendo a forma mais comum de infecção invasiva nesses pacientes. A incidência de infecção fúngica dos pulmões está aumentando em indivíduos imunocomprometidos, apesar dos avanços na profilaxia e terapia antifúngica [5].

Complicações respiratórias ocorrem em até 70% dos pacientes submetidos à transplante alogênico e são uma das principais causas de morbidade e mortalidade neste grupo, com mortalidade estimada em 38-92%. Pacientes neutropênicos com sepse têm uma taxa de mortalidade se aproximando de 60%. O diagnóstico de infecção pulmonar é muitas vezes difícil, devido à falta de localização de sinais clínicos e sintomas. Aproximadamente 50-60% dos pacientes neutropênicos com febre não têm evidência microbiológica de infecção, mas são tratados com antibióticos de amplo espectro [6].

Episódios febris ocorrem em aproximadamente um terço dos episódios neutropênicos em crianças com neutropenia induzida por quimioterapia ou após o transplante de células-tronco hematopoiéticas. A taxa aproximada de ocorrência é de 0,76 episódios por cada 30 dias de neutropenia [3].

Pacientes com doenças hematológicas malignas que prejudicam a fagocitose e morte de patógenos também estão em maior risco de infecção, mesmo se sua CAN é normal ("neutropenia funcional"). Outros fatores que predispõem à infecção em associação com quimioterapia incluem ruptura da pele e das mucosas, tais como mucosite após o tratamento com metotrexato, e imunidade humoral e celular alterada [3].

Etiologia dos infiltrados pulmonares

A taxa de infecção documentada, quando uma criança apresenta-se com febre e neutropenia induzida pela terapia varia entre 10 e 40 por cento. A frequência de organismos patogênicos varia de instituição para instituição. Em geral, há uma mudança global em direção a uma dominância de organismos gram-positivos devido ao uso disseminado de antimicrobianos profiláticos e cateteres venosos [3].

Isolamento do organismo causador é muitas vezes difícil na apresentação e o tratamento empírico é iniciado com base na avaliação clínica e radiológica do paciente [6].

A etiologia da pneumonia infecciosa em pacientes com câncer, quando documentado, é diversa e a frequência aproximada de identificação de organismos comuns é [5]:

- Bactérias convencionais – 37%
- Fungos -14%
- Vírus – 15%
- Pneumocystis jirovecii (antigamente P. carinii) – 8%
- Nocardia asteroides – 7%
- Mycobacterium tuberculosis – 1%
- Infecções mistas – 20%

Abaixo comentamos sobre os principais agentes.

Bactérias

Bacteremia é a forma mais comum de infecção documentada. Ambos os organismos gram-positivos e gram-negativos são frequentemente isolados do sangue em crianças neutropênicas febris. Os patógenos gram-positivos mais comumente isolados são o *Staphylococcus* coagulase-negativo, *Streptococcus viridans* e *Staphylococcus aureus*. Os bacilos aeróbios gram-negativos respondem por aproximadamente um terço a metade dos episódios de bacteremia, com *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.* e *Enterobacter sp.* entre os isolados mais comuns [3].

Em estudo recente, Sumit Gupta e cols. encontraram a seguinte distribuição microbiológica (Tabela 1) ao analisarem 106 episódios de neutropenia febril ocorridos em 85 pacientes de 1 a 16 anos, em El Salvador. Estes dados também chamam a atenção para o fato de 43% das infecções serem polimicrobianas.

TABELA 1. Percentagem de episódios com pelo menos 1 Microorganismo Identificado

	No. (N = 106)	%
Pelo menos 1 organismo	23	22
1 organismo	13	12
2 organismos	7	6,6
3 ou mais organismos	3	2,8
Pelo menos 1 coco gram-positivo identificado	14	13
<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo	7	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	
<i>Streptococcus</i> alfa-hemolítico	3	
<i>Enterococcus species</i>	1	
Pelo menos 1 bacilos gram-negativo identificado	11	10
<i>Pseudomonas species</i>	4	
<i>Escherichiae coli</i>	3	
<i>Klebsiella species</i>	2	
Outras <i>Enterobacteriáceas</i>	4	
<i>Aeromonas species</i>	2	
<i>Acinetobacter species</i>	1	
Fungos	1	0,9
<i>Candida species</i>	1	

Fonte: GUPTA et al, 2011 [1]

No mesmo estudo, quadro de pneumonia foi encontrado em 28% dos episódios, sendo que nem todos os casos diagnosticados por alterações radiológicas apresentavam alterações clínicas (Tabela 2).

TABELA 2. Características de 106 episódios de Neutropenia Febril

Variáveis	Valor N = 106
No. com pneumonia clínica na admissão (%)	13 (12%)
No. com pneumonia radiológica na admissão (%)	29 (27%)
No. com pneumonia clínica e radiológica na admissão (%)	30 (28%)

Fonte: GUPTA et al, 2011 [1]

Fungos

Fungos, geralmente *Candida* sp., são mais prováveis de serem recuperados após cursos prolongados de antibióticos de largo espectro, mas ocasionalmente pode ser o patógeno primário. Outros potenciais incluem *Aspergillus* sp., *Phycomycetes* e *Cryptococcus* sp. [3]. O crescente uso da profilaxia antifúngica deve mudar a distribuição dos isolados fúngicos cada vez mais, isto é particularmente verdadeiro em receptores de transplante de células da medula óssea.

O espectro de infecções fúngicas pulmonares ampliou para incluir a infecção pelos filamentosos, *Aspergillus* sp, *Fusarium* sp, *Scedosporium* sp, e o *Mucorales* em pacientes com neutropenia e/ou em associação com doença enxerto-versus-hospedeiro [5].

Dados do Centers for Disease Control and Prevention revelam que a mortalidade associada a aspergilose invasiva aumentou 357% desde 1980. A mortalidade de um paciente não tratado adequadamente é quase 100%, porém, a sobrevivência entre os pacientes tratados com anfotericina B, é quase de 34%. Diagnóstico definitivo é difícil e muitos pacientes têm a arpergilose invasiva reconhecida em estágios relativamente tardios da infecção [2].

Vírus

As etiologias virais mais significativas são herpes simplex e vírus varicela-zoster. Vírus respiratórios também são freqüentemente detectados na secreção nasofaríngea [3].

Doença invasiva por citomegalovírus (CMV) é frequentemente difícil de distinguir de infecção não invasiva no paciente imunocomprometido. A presença de CMV em lavados pulmonares sugere um alto risco de doença invasiva. A confirmação da pneumonite por CMV utilizando amostras de sangue (por exemplo, CMV carga viral ou ensaio de antigenemia) e/ou histologia de tecido, pode ser útil [5].

Infecções mistas com combinações de vírus respiratórios, CMV, *Aspergillus* spp, e/ou bacilos gram-negativos são comuns em pacientes neutropênicos e após transplante de órgãos sólidos e células hematopoiéticas [5].

De maneira geral, o tratamento empírico com oseltamivir em pacientes com sintomas de influenza-like pode reduzir a gravidade e prevenir mortalidade [7].

Pneumocystis jirovecii

A pneumocistose é uma grave infecção oportunista em crianças e adolescentes imunodeprimidos. Foi uma importante causa de morte entre crianças recebendo quimioterapia, antes da inclusão de profilaxia como padrão de tratamento em crianças com leucemia. A incidência vem caindo significativamente após início da profilaxia, porém alguns casos ainda ocorrem.

Pneumonia por *Pneumocystis* é mais comum em pacientes que estejam recebendo glicocorticóides como parte de um quimioterápico ou regime de manutenção, malignidades hematológicas, neutropenia prolongada, transplantados e linfopenia em pacientes infectados ou não pelo HIV [8].

Diagnóstico por imagem na infecção pulmonar em paciente com neutropenia febril

A presença ou ausência de infiltrado pulmonar deve ser definida pela imagem do tórax, através de uma radiografia, que por si só não é suficiente para excluir o envolvimento pulmonar em pacientes neutropênicos febris, se houverem sintomas respiratórios ou características clínico-epidemiológicas que sugiram um possível processo pulmonar. Assim, o limiar para a realização de uma tomografia computadorizada de tórax deve ser muito baixo em pacientes

imunocomprometidos. Sempre que possível a comparação de imagens atuais com imagens antigas pode trazer contribuições para elucidar o diagnóstico [4].

É importante atentar para o fato de que um exame de imagem normal no início do quadro pode refletir a incapacidade do paciente, devido à sua imunodeficiência, em gerar alterações radiograficamente visíveis (Figura 1).

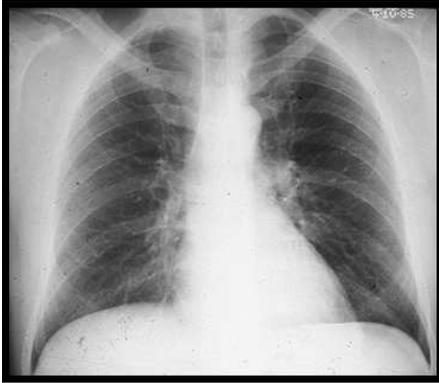


Figura 1: Visão pósterio anterior de uma radiografia de tórax normal. Cortesia de Carol M Black, MD.

Fonte: Fishman, 2011 [5].

As imagens então poderão ser formadas mais tardiamente com a resolução da neutropenia [3].

Na radiografia de tórax podemos inferir que alguns achados sejam sugestivos de algumas entidades, como é o caso da consolidação focal ou multifocal de início agudo que será provavelmente causada por uma infecção bacteriana. A consolidação subaguda a crônica é mais comumente devido a infecções fúngicas, tuberculose, ou nocardia (Figura 2) [5].

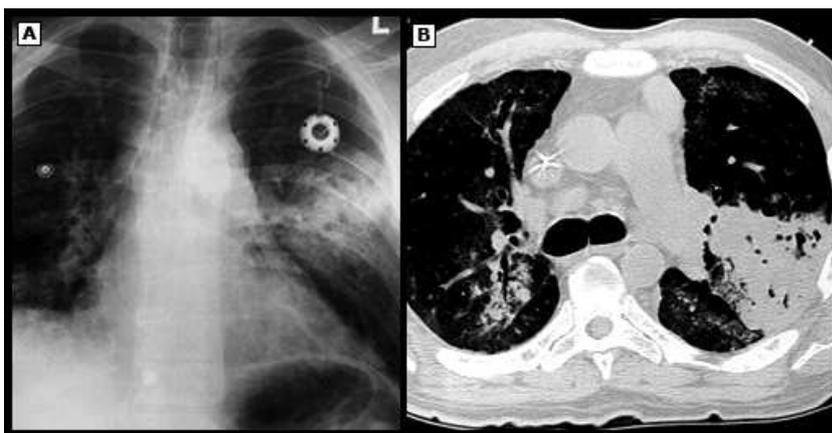


Figura 2: Radiografia de tórax com consolidação (painel A), que foi mais aparente por tomografia computadorizada de tórax (painel B). Cultura revelou Nocardia asteroides. Cortesia de Jay Fishman, MD.

Fonte: Fishman, 2011 [5].

Os nódulos grandes geralmente são um sinal de infecção fúngica ou nocardial nesta população de pacientes, especialmente se a evolução for subaguda a crônica no início.

Na aspergilose, as características mais comuns incluem infiltrado desigual, nódulos, cavitação e lesões pleurais em forma de cunha, nódulos com hipoatenuação circundante (o "sinal do halo"), seguido de cavitação (o "sinal de ar crescente"), após o retorno de neutrófilos [9]. O sinal do halo também pode ser observado em outras infecções que causam infarto (por exemplo, outros fungos angioinvasivos, *Nocardia* sp, *Pseudomonas aeruginosa*) e neoplasias. Na aspergilose respiratória invasiva a tomografia de tórax (TCT) tem valor absoluto para diagnóstico precoce e seguimento [2].

Nas infecções virais chama a atenção o padrão de comprometimento intersticial geralmente bilateral, com áreas de opacidade em vidro fosco, infiltrados nodulares centrilobulares (Figuras 3 e 4).

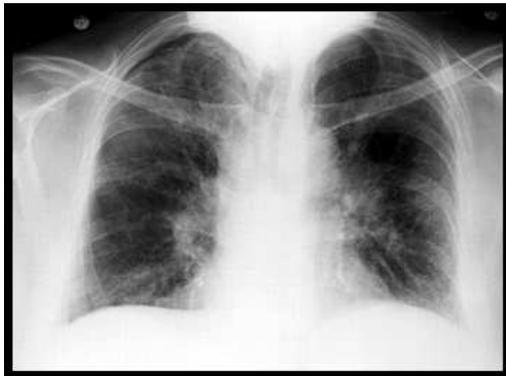


Figura 3: Radiografia de tórax mostra infiltrados intersticiais em uma distribuição peribroncovascular em um paciente neutropênico com melanoma maligno. A etiologia foi provado ser o vírus sincicial respiratório. Cortesia de Jay Fishman, MD.

Fonte: Fishman, 2011 [5].

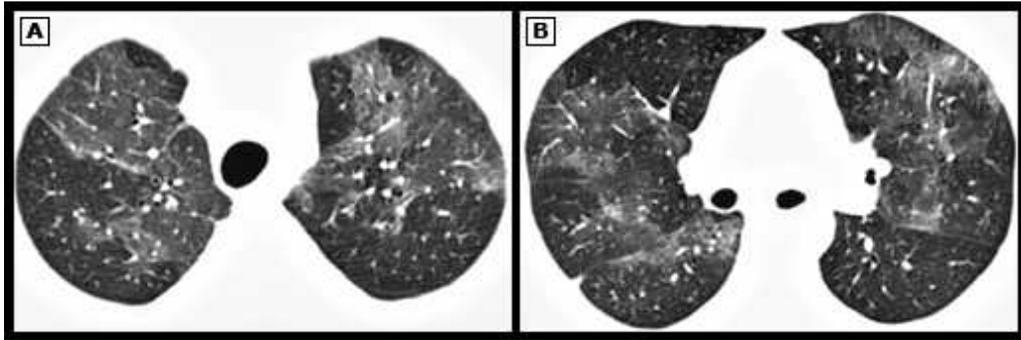


Figura 4: (A e B) pneumonite por citomegalovírus fase aguda em um paciente imunodeprimido. Opacidade em vidro fosco é visível bilateralmente.

Fonte: Fishman, 2011 [5].

A (TCT) freqüentemente revela anormalidades mesmo quando a radiografia de tórax é normal ou há alterações sutis [5].

Caillot et al relataram que o uso sistemático da TCT, reduz o tempo de diagnóstico de 7 para 1,9 dias [2].

Com frequência detecta padrões múltiplos simultaneamente, em contraste com as radiografias convencionais, o que pode aumentar a possibilidade de infecção dupla ou seqüencial dos pulmões (Figura 5).



Figura 5: Tomografia computadorizada de tórax em um paciente seis meses após o transplante hepático revela tanto infiltrado intersticial e consolidação. Este padrão sugere uma infecção dupla com citomegalovírus e *Pneumocystis jirovecii*, sendo que ambos foram documentados por biópsia transbrônquica. Cortesia de Jay Fishman, MD.

Fonte: Fishman et al, 2011 [5]

Outro uso importante da TCT é para identificar o local ideal para amostragem e ajudar a definir o procedimento invasivo mais adequado [4].

Assim como na radiografia de tórax existem alterações tomográficas que sugerem a etiologia da infecção pulmonar.

Demirkazik e cols realizaram um estudo no qual as imagens radiológicas foram avaliadas por radiologista experiente, e observaram que, mesmo sem os dados clínicos, foi possível inferir a etiologia da infecção. Os resultados são mostrados na tabela 3 [10].

TABELA 3. Diagnósticos etiológicos de primeira e segunda escolhas na infecção pulmonar, com base na TC de tórax, entre 57 pacientes imunocomprometidos com neoplasias hematológicas.

TIPO DE INFECÇÃO	Diagnósticos de primeira escolha				Diagnósticos de segunda escolha			
	B	V	F	PCP	B	V	F	PCP
Bacteriana (n = 19)	14	3	2	-	5	14	-	-
Viral (n = 8)	2	6	-	-	6	2	-	-
Fúngica (n = 20)	1	-	19	-	15	4	1	-
PCP (n = 8)	1	-	-	7	2	6	-	-
Tuberculosa (n = 2)	-	1	1	-	2	-	-	-

B, bacteriana; V, viral; F, fúngica; PCP, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.

Fonte: DEMIRKAZIK et al, 2008 [10]

Diagnóstico laboratorial na infecção pulmonar em paciente com neutropenia febril

A avaliação laboratorial para a criança com febre e neutropenia deve incluir o rastreamento infeccioso básico constituído por hemograma completo com diferencial de leucócitos, contagem de plaquetas, ionograma, função renal e hepática e hemoculturas de preferência com sítios diferentes, inclusive catéteres venosos [5].

Diante da suspeita de infecção pulmonar, o exame do escarro em busca de bactérias, micobactérias, *Pneumocystis*, vírus e fungos deve ser colhido, inclusive por método induzido.

A broncoscopia flexível é uma importante ferramenta diagnóstica nos casos de infecção pulmonar através da análise do lavado broncoalveolar (LBA). Nos anos recentes a broncoscopia com lavado broncoalveolar foi indicada para identificação de agentes causadores de infecção pulmonar, inclusive com uma taxa de identificação de 18% [11]. A identificação do agente pelo LBA resultou em alteração da conduta clínica em 23,9% dos pacientes, levando a alteração da terapia antimicrobiana em 11,6% [11].

Deteção de antígenos e vários ensaios baseados em técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase) podem ser realizados utilizando amostras de soro e, em alguns casos, outras amostras como urina, líquido ou LBA. Exemplos

incluem antigenemia e PCR na infecção pelo CMV, pesquisa de antígeno criptocócico, PCR para herpes vírus humano-6, pesquisa de antígeno galactomanana e 1,3-beta-D-glucana do *Aspergillus*.

Técnicas sorológicas são geralmente de pouca utilidade no diagnóstico de infecção ativa em pacientes imunocomprometidos, pois esses pacientes podem ser incapazes de gerar uma resposta imunológica adequada a um novo patógeno, ou eles podem ter feito uma resposta a uma infecção prévia antes de se tornarem imunocomprometidos. Assim, tanto um resultado positivo ou negativo pode ser não-interpretável.

Na tentativa de diminuir o excesso de tratamento com antifúngicos de forma empírica em pacientes imunocomprometidos, Ban Hock Tan e cols realizaram um estudo randomizado, prospectivo no qual os pacientes foram abordados de acordo com o algoritmo apresentado na figura 6.

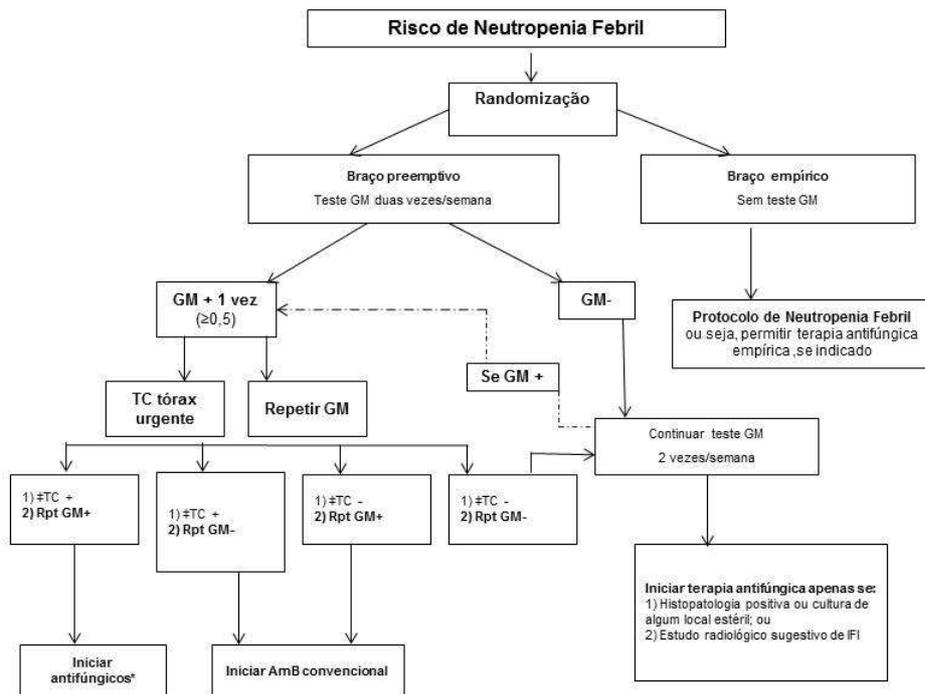


Figura 6. Organograma do estudo (GM, galactomanano; IFI, infecção fúngica invasiva; TC, tomografia computadorizada; ±TC + denota achados da TC sugestivos de aspergilose pulmonar invasiva; ±TC – denota achados da TC não sugestivos de aspergilose pulmonar invasiva; * drogas de escolha incluem voriconazol, caspofungina e anfotericina lipossomal).

Fonte: TAM et al, 2011 [9]

Nesse estudo os autores demonstraram que atrasar o início da terapia antifúngica em pacientes persistentemente neutropênicos febris até que a Galactomanana seja positiva foi uma estratégia potencialmente viável [9]. Park e cols encontraram associação entre os níveis persistentemente altos de Galactomanana com falha no tratamento e morte, em contrapartida resultados de sucesso terapêutico associaram-se à normalização da galactomanana [4].

Abordagem terapêutica da infecção pulmonar em paciente com neutropenia febril

A base da terapia para o paciente neutropênico febril é a iniciação imediata de terapia empírica com antibióticos do amplo espectro. Diretrizes gerais foram publicadas para o uso de antibióticos empíricos durante os episódios de febre e neutropenia, incluindo os publicados pela Infectious Diseases Society of America (IDSA), atualizados mais recentemente em 2010 [3].

Na prática, a terapia inicial é empírica, enquanto se aguardam estudos de diagnóstico. No entanto, com atenção especial às características individuais do doente, o diagnóstico diferencial limitado pode ser estabelecido e a terapia antibiótica empírica adaptada para tratar os patógenos mais prováveis e minimizar a toxicidade e o custo. Isso também pode evitar a cobertura desnecessária de amplo espectro antimicrobiano. Agentes antimicrobianos utilizados para a profilaxia devem ser evitados em terapia empírica, pois a resistência a estes agentes pode surgir [5].

A terapia inicial de preferência deve ser com beta-lactâmico, com ação antipseudomonas (por exemplo, cefepime ou ceftazidima), um carbapenem (por exemplo, meropenem ou imipenem-cilastin), ou piperacilina-tazobactam. Existem evidências de que a monoterapia com estes agentes é tão eficaz quanto a terapia combinada, mas com menos efeitos adversos [3].

Antimicrobianos podem ser acrescentados ao esquema inicial, com base na apresentação clínica, suspeita de resistência aos antimicrobianos, ou para tratamento de complicações.

Se necessárias, as modificações da terapia inicial devem levar em conta a alteração do estado clínico ou dos sinais vitais, o isolamento de um agente na hemocultura, o desenvolvimento de sinais ou sintomas de uma infecção

localizada, a presença de febre persistente por mais de quatro dias ou de febre recorrente após defervescência inicial [5].

Os pacientes com neutropenia febril podem ser categorizados em alto e baixo risco de infecção com base em sinais e sintomas, CAN, patologia de base, tipo de terapia, previsão da duração da neutropenia e presença de comorbidades (tabela 4). No entanto, não há atualmente estratificação de risco específicas para crianças. De acordo com as diretrizes americanas (IDSA, 2010), a adição de terapia antifúngica empírica pode ser recomendada para pacientes de alto risco que tenham febre persistente após 4 a 7 dias de antibióticos de largo espectro e sem fonte identificada de febre, o que pode caracterizar uma infecção fúngica clinicamente oculta. O uso rotineiro da terapia antifúngica empírica não é recomendado para pacientes de baixo risco.

TABELA 4 – Critérios de definição de alto risco

Neutropenia profunda – CAN<100
 Insuficiência hepática ou renal
 Instabilidade hemodinâmica
 Mucosite oral ou gastrointestinal
 Sintomas gastrointestinais
 Alterações do estado mental
 Infecção por cateter intravascular
 Novo infiltrado pulmonar ou hipoxemia ou doença pulmonar crônica subjacente

Fonte: AHMED et al, 2011 [3]

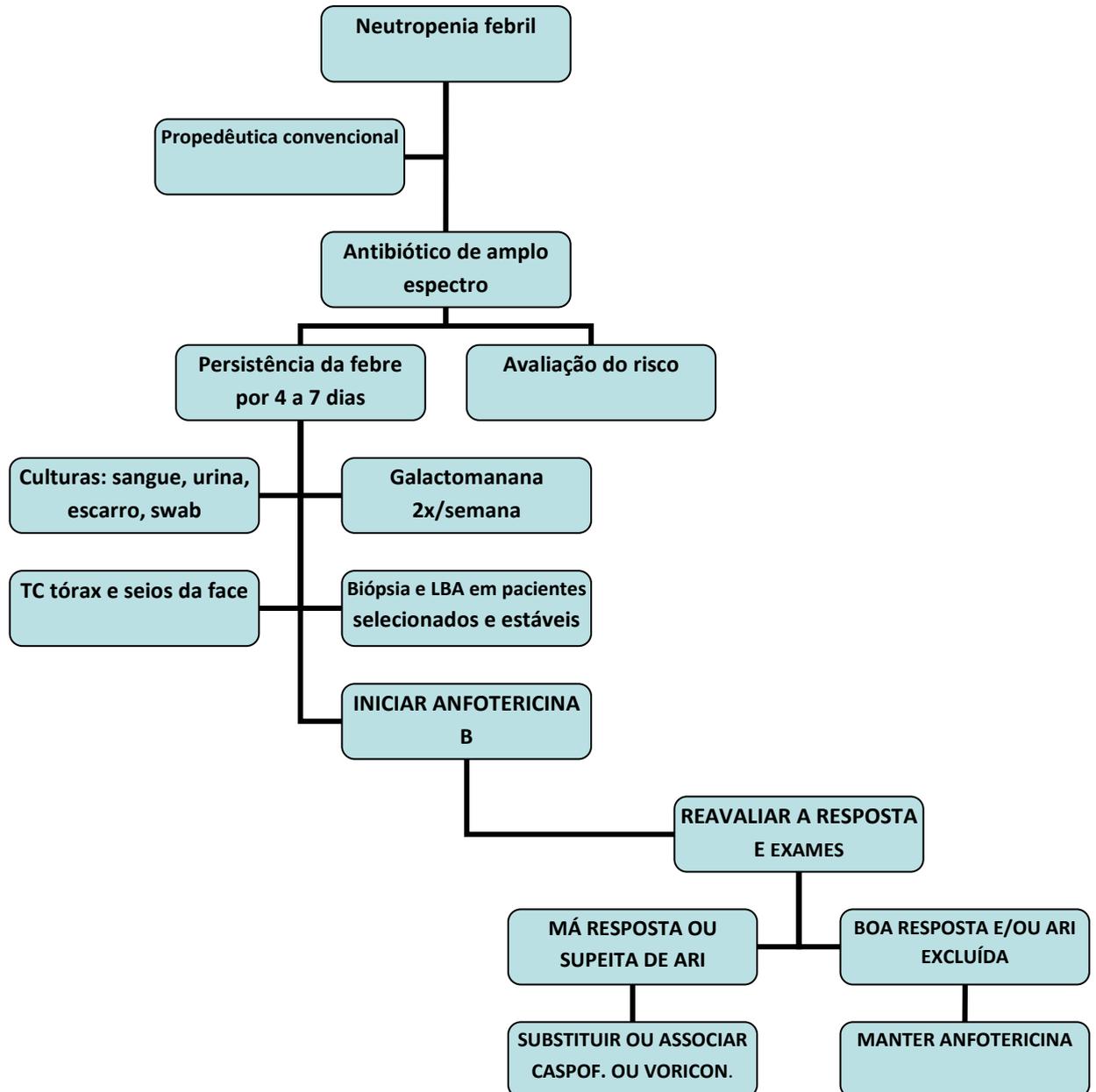
Antes de iniciar a terapêutica antifúngica, é importante a avaliação do paciente com tomografia computadorizada do tórax e dos seios da face. São recomendadas também a detecção seriada de antígeno fúngico (por exemplo, beta-D-glucana, galactomanana) e a biópsia de qualquer lesão suspeita.

O uso empírico de antifúngicos pode levar a um excesso de tratamento com suas consequências em termos de toxicidade e resistência [9]. Convencionalmente a Anfotericina B é o antifúngico mais usado [2] para terapia empírica, mas vale ressaltar que sua eficácia pode estar comprometida em caso de infecção fúngica por outros que não candida albicans, especialmente no caso de Aspergilose respiratória invasiva (ARI).

Cakir e cols relataram a experiência com o acompanhamento de 22 crianças, média de idade igual 97 meses, com ARI. Trata-se da maior coorte relatada na literatura. O fluxograma da conduta é mostrado na figura 7. Os

autores são enfáticos em recomendar a TC de tórax na avaliação dos pacientes com suspeita de infecção pulmonar fungíca, podendo ser repetida a intervalos de 2 a 3 semanas. O tratamento inicial foi com anfotericina B convencional ou lipossomal, quando havia efeitos adversos (fato observado em 100% dos pacientes). Diante da certeza ou possibilidade de ARI, o tratamento foi modificado, substituindo-se ou associando voriconazol ou caspofugina. A taxa de resposta a Anfotericina foi de 45,4%, e para a associação, 82%. Entretanto, concluem que não há evidências suficientes para estabelecer qual o melhor tratamento.

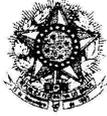
FIGURA 7 – Fluxograma da abordagem da criança com infecção pulmonar e neutropenia febril (adaptado de Cakir e cols, 2010)



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gupta S, Bonilla M, Gamero M, Fuentes SL, Caniza M, Sung L. Microbiology and mortality of pediatric febrile neutropenia in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 May;33(4):276-80.
2. Cakir FB, Cakir E, Berrak SG, Uyan ZS, Canpolat C, Karakoc F, Dagli E. Invasive respiratory aspergillosis is a treatable disease with early diagnosis and aggressive therapy. *Pediatr Hematol Oncol*, 2010 Sep;27(6):422-34
3. Ahmed NM, Flynn PM, Edwards MS, Poplack DG, Torchia MM. Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia In: www.uptodate.com (Last literature review version 19.3: Setembro 2011).
4. Park SY, Kim SH, Choi SH, Sung H, Kim MN, Woo JH, Kim YS, Park SK, Lee JH, Lee KH, Lee SG, Han DJ, Lee SO. Clinical and radiological features of invasive pulmonary aspergillosis in transplant recipients and neutropenic patients. *Transpl Infect Dis*. 2010 Aug 1;12(4): 309-15. Epub 2010 Feb 25.
5. Fishman JA, Kieren AM, Thorner AR. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates In: www.uptodate.com (Last literature review version 19.3: Setembro 2011).
6. Patsios D, Maimon N, Chung T, Roberts H, Disperat P, Minden M, Paul N. Chest low-dose computed tomography in neutropenic acute myeloid leukaemia patients. *Respir Med*. 2010 Apr;104(4):600-5. Epub 2009 Dec 16.
7. Ghosh I, Bakhshi S, Faizi NA, Broor S. Fatality in febrile neutropenia due to H1N1 influenza: an alert for pediatric oncologists. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Dec 1;56(6):1243-4. No abstract available.
8. Shankar SM, Nania JJ. Management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in children receiving chemotherapy. *Paediatr Drugs*. 2007;9(5):301-9.
9. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. Tan BH, Low JG, Chlebicka NL, Kurup A, Cheah FK, Lin RT, Goh YT, Wong GC. *Int J Infect Dis*. 2011 May;15(5):e350-6. Epub 2011 Mar 1.

10. Demirkazik FB, Akin A, Uzun O, Akpınar MG, Ariyurek MO. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol*. 2008 Jun;14(2):75-82
11. Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D, Barak A, Szeinberg A, Vard A, Paret G, Toren A, Vilosni D, Yahav Y. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Jan;10(1):80-4.



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
Especialização em Pneumologia



UFMG

ATA DA DEFESA DE MONOGRAFIA de **FERNANDA PAULA SIMÕES GAMA REGINA** nº de registro 2011671242. No dia **vinte de dezembro de dois mil e onze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a Comissão Examinadora indicada pela Coordenação do Curso de Especialização em Pneumologia Pediátrica, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"INFECÇÃO PULMONAR NA CRIANÇA NEUTROPÊNICA FEBRIL"**, requisito final para a obtenção do Grau de Especialista em Pneumologia Pediátrica, pelo Curso de Especialização em Pneumologia Pediátrica. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Prof.^a Cristina Gonçalves Alvim, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. ^a Cristina Gonçalves Alvim/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>
Prof. ^o Marcos Carvalho Vasconcelos	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovado</u>
Prof. ^a Camila Silva Peres Cancela	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA recebendo a nota final de 100 pontos.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 20 de dezembro de 2011.

Prof.^a Cristina Gonçalves Alvim/ Orientadora Cristina G. Alvim
 Prof.^o Marcos Carvalho Vasconcelos Marcos C. Vasconcelos
 Prof.^a Camila Silva Peres Cancela Camila Cancela
 Prof.^a Maria Jussara Fernandes Fontes/ Coordenadora Maria J. Fontes

Prof.^a Maria Jussara Fernandes Fontes
Coordenadora da Especialização em
Pneumologia Pediátrica
Faculdade de Medicina / UFMG

Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação [Assinatura]