

**HENRIQUE PEREIRA FARIA**

**CONTRIBUIÇÕES DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE  
ALTA RESOLUÇÃO DO TÓRAX NA FASE PRECOCE DA  
NEUTROPENIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA, SANTA CASA  
DE BELO HORIZONTE, 2006-7**

**FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG**

**2008**

**HENRIQUE PEREIRA FARIA**

**CONTRIBUIÇÕES DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE  
ALTA RESOLUÇÃO DO TÓRAX NA FASE PRECOCE DA  
NEUTROPENIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA, SANTA CASA  
DE BELO HORIZONTE, 2006-7**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e  
Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal de Minas Gerais como  
requisito parcial para obtenção de título de Mestre.**

**Orientador: Prof. José Carlos Serufo**

**BELO HORIZONTE**

**MINAS GERAIS, BRASIL**

**2008**

Faria, Henrique Pereira.  
F224c Contribuições da tomografia computadorizada de alta  
resolução na fase  
precoce da neutropenia febril pós-quimioterapia [manuscrito],  
Santa Casa  
de Belo Horizonte, 2006-7./Henrique Pereira Faria. - - Belo  
Horizonte:  
2008.  
96f.; il.

Orientador: José Carlos Serufo.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Linha de pesquisa: Infecções em neutropênicos febris.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **REITOR**

Prof. Ronaldo Tadeu Pena

## **PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Jaime Arturo Ramirez

## **PRÓ-REITOR DE PESQUISA**

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

## **DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Francisco José Penna

## **COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

## **COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: Infectologia e medicina tropical**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (Coordenador).

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Junior (Sub-coordenador)

Prof. Jose Roberto Lambertucci

Prof. Carlos Maurício Figueiredo Antunes

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Fátima Lucia Guedes (Representante discente)

**Dedico este trabalho a todos os pacientes que dele participaram, muitos já não presentes entre nós, que contribuíram apesar de muitas vezes passarem por momentos de grande sofrimento. Vocês foram a razão e estímulo para toda esta árdua tarefa.**



## **AGRADECIMENTOS**

Neste árduo período de alegrias, tristezas, angústias, descobertas, encontros e desencontros; convivi com pessoas especiais que tornaram possível a realização deste sonho.

Agradeço especialmente aos grandes mestres Doutor Willon e Professor Serufo, que me apoiaram nos momentos mais difíceis e me deram coragem para superar todos os obstáculos. Sem vocês, não seria possível sequer iniciar este projeto.

Ao Professor Manoel Otávio, por acreditar no projeto e estimular a carreira acadêmica.

À Letícia, pela colaboração na coleta de dados.

Aos Doutores Cid, Andréa, Maria Luiza e Werner, competentes radiologistas na interpretação dos exames tomográficos e que colaboraram com meu aprendizado.

Aos meus colegas de residência da Santa Casa, especialmente Agnella, Alex, Cláudia e Phydias, pela convivência, compreensão e apoio.

Aos funcionários do serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de Belo Horizonte, especialmente Neide e Genoveva, pelo auxílio na realização dos exames durante os plantões noturnos e ao Elvis pelo auxílio na elaboração do trabalho.

Ao Professor Miguel, pelos auxílios gramaticais.

À Renata, pelos momentos presentes em uma parte desta caminhada.

Aos meus pais, irmãos, cunhado e sobrinha, pelos momentos de convívio familiar.

A todos aqueles que contribuíram de alguma maneira para a realização deste trabalho.

“Que a vida  
seja tão longa quanto possível.  
O amor ultrapasse o previsível,  
perfunctório cumprimento da ordem  
e atinja cada ser em sua redoma indivisível.  
Que o despertar de cada manhã,  
seja igual ao de todas as manhãs,  
mas traga diversidade.  
Que as coisas iguais sejam diferentes,  
no fazer junto a cada novo fazer.  
Que a vida não passe tão rápido  
– castigo dos que amam –  
o tempo nos dê tempo  
e Deus, que nos deu um ao outro,  
dê também sabedoria, de renovar a cada mesa posta,  
brinda qualquer brinde,  
Tinto ou incolor.  
Que o dom de perceber sentidos,  
o aprazer do abraço  
e o cheiro de pele recém aninhada  
tragam o prazer do sentido com intensidade  
antes que a idade  
permita apenas a saudade”

**José Carlos Serufo**



## RESUMO

Com o objetivo de determinar a prevalência de achados pulmonares suspeitos de infecção na fase precoce da neutropenia febril e analisar os fatores de risco associados, um estudo transversal foi conduzido nos Serviços de Oncologia e Radiologia da Santa Casa de Belo Horizonte. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todos os pacientes estavam de acordo com o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram incluídos 31 estudos de tomografia computadorizada de alta resolução realizada em 26 pacientes neutropênicos induzidos por quimioterapia e febris há menos de 72 horas, apesar de antibioticoterapia empírica, entre abril de 2006 e abril de 2007. Todos os pacientes tinham exames radiológicos convencionais de tórax normais. As imagens de tomografia computadorizada de alta resolução foram avaliadas quanto à presença e distribuição das opacidades em vidro-fosco, nódulos, consolidações, padrões de árvore em brotamento e sinal do halo e foram revistas por três experientes radiologistas independentemente. Concordância entre os observadores foi determinada pelo teste de Kappa. Análise estatística univariada dos fatores de risco foi realizada pelo teste exato de Fischer e pelo teste de Mann-Whitney, e um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Posteriormente, uma análise multivariada foi realizada utilizando o algoritmo CART. Das 31 tomografias computadorizadas de alta resolução realizadas, 11 (35%) apresentaram anormalidades. Opacidades em vidro-fosco estavam presentes em 07 pacientes (63,6%), nódulos em 06 (54,5%), consolidações focais em 04 (36,3%), padrões de árvore em brotamento em 02 (18%) e sinal do halo em 01 (9%). Análise estatística identificou a ausência de mucosite como um fator independente da presença de anormalidades pulmonares ( $p = 0,001\%$ ). O presente estudo mostrou uma alta prevalência de achados suspeitos de infecção na tomografia computadorizada de alta resolução em pacientes com febre há menos 72 horas e exame radiológico convencional de tórax normal. As incidências de anormalidades pulmonares foram similares em diferentes grupos, exceto para pacientes sem mucosite. Esses dados sugerem que a tomografia computadorizada de alta resolução deve ser considerada na evolução inicial de pacientes com febre e neutropenia, especialmente em indivíduos sem mucosite.

**Palavras chave:** neutropenia febril; tomografia computadorizada de alta resolução; infecção pulmonar; quimioterapia.

## ABSTRACT

To determine the prevalence of lung findings suspected of infections in the early phase of neutropenic fever and analyze the associate risk factors, a transversal study was conducted at the oncology and radiology services of the Hospital Santa Casa de Belo Horizonte. Ethical approval was obtained from the institutional review board and informed consent was required. The study included 31 high resolution computed tomography studies performed in 26 neutropenic patients induced by chemotherapy with fever for less than 72 hours despite empiric antibiotic treatment from April 2005 to April 2006. All patients had normal chest radiographs. The high resolution computed tomography images were assessed for the presence and distribution of ground-glass opacities, nodules, consolidations, tree-in-bud patterns and halo sign and reviewed by three experienced independently radiologists. Agreement between observers was determined by the *kappa* test. Univariate statistical analysis of the risk factors was performed using Fisher's exact and Mann-Whitney tests with a *p* value of less than 0,05 was considered statistically significant. Later a multivariate analysis was made using the CART tree. Overall, 11 (35%) of 31 high resolution computed tomography scans demonstrated abnormalities. Ground-glass opacities were present in 7 patients (63, 6 %), nodules in 6 (54, 5 %), focal consolidations in 4 (36, 3 %), three-in-bud pattern in 2 (18 %) and halo sign in 1 (9 %). Statistical analysis identified the presence of mucositis as an independent factor of absence of pulmonary abnormalities ( $p=0,001$ ). The present study showed a high prevalence of suspected infections high resolution computed tomography findings in neutropenic patients with fever for less than 72 hours and normal chest radiographs. The incidences of pulmonary anormalities were similar in different groups except for patients without mucositis. These data suggest that high resolution computed tomography should be considered in the initial assessment of patients with fever and neutropenia, especially individuals without mucositis.

**Key words:** febrile neutropenia; high resolution computed tomography; pulmonary infection; chemotherapy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 01	Distribuição dos padrões tomográficos.....	57
FIGURA 02	Telerradiografia de tórax em pósterio-anterior, paciente masculino, 52 anos, neutropênico febril há 48 horas. Exame normal.....	58
FIGURA 03	Tomografia computadorizada de alta resolução, paciente masculino, 52 anos, neutropênico febril há 48 horas e radiografia simples de tórax normal (Figura 02) opacidade em vidro fosco.....	59
FIGURA 04	Macrófago alveolar positivo para Cytomegalovírus identificado por anticorpo monoclonal no material de LBA (Laboratório Micra – 2500 x).....	60
FIGURA 05	Tomografia computadorizada de alta resolução, paciente masculino, 51 anos, neutropênico febril há 24 horas. Radiografia simples de tórax normal. Nódulos centro lobulares (setas) e padrão de árvore em brotamento (cabeça de seta)..	61
FIGURA 06	Tomografia computadorizada de alta resolução, paciente masculino, 51 anos, neutropênico e febril há 24 horas. Áreas de consolidação (seta) e sinal do halo (cabeça de seta).....	62
FIGURA 07	Pesquisa monoclonal positiva para Pneumocystis Jiroveci (Laboratório Micra –1500x).....	63
FIGURA 08	Telerradiografia de tórax em pósterio-anterior, paciente feminino, 19 anos, neutropênico e febril há 24 horas. Exame normal.....	64
FIGURA 09	Tomografia computadorizada de alta resolução, paciente feminino, 19 anos, neutropênico e febril há 24 horas. Radiografia simples de tórax normal (Figura 08). Consolidação focal (seta).....	65
FIGURA 10	Árvore de decisão (algoritmo CART), tendo como variável resposta a presença de alterações tomográficas (Cat.).....	69

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Distribuição por faixa etária de 31 episódios de neutropenia febril.....	54
TABELA 2	Estatísticas descritivas das variáveis categóricas estudadas (n=31).....	55
TABELA 3	Estatísticas descritivas das variáveis contínuas estudadas (n=31).....	56
TABELA 4	Comparação das alterações tomográficas por variáveis categóricas.....	67
TABELA 5	Comparação das alterações tomográficas por variáveis contínuas estudadas.....	68
TABELA 6	Critérios de concordância definidos para interpretação do coeficiente Kappa.....	70
TABELA 7	Comparação entre observadores quanto a cada alteração radiológica.....	71

## LISTA DE SIGLAS

**BAAR:** Bacilo álcool-ácido resistente

**CART:** *Classification and Regression Tree*

**CEP:** Comitê de ética em pesquisa

**CMV:** *Cytomegalovirus*

**ELISA:** *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

**FDA:** *Food and drug administration*

**FOI:** Febre de origem indeterminada

**IDSA:** *Infectious Disease Society of America*

**LBA:** Lavado Broncoalveolar

**NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network*

**PCR:** *Polimerase Chain Reaction*

**RM:** Ressonância Magnética

**SIDA:** Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**QT:** Quimioterapia

**SPSS:** *Statistical Package for Social Sciences*

**TC:** Tomografia Computadorizada

**TCAR:** Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

**TMO:** Transplante de medula óssea

**UH:** *Unidade Hounsfield*



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
2.1	Considerações gerais.....	21
2.2	Definição.....	21
2.2.1	Febre.....	22
2.2.2	Neutropenia.....	22
2.3	Histórico.....	22
2.4	Alterações imunológicas pós-quimioterapia.....	23
2.4.1	Fagocitose.....	24
2.4.2	Imunidade humoral (linfócitos B).....	24
2.4.3	Sistema complemento.....	25
2.4.4	Imunidade celular (linfócitos T).....	25
2.5	Febre.....	26
2.6	Epidemiologia.....	26
2.6.1	Bactérias.....	27
2.6.2	Micobactérias.....	28
2.6.3	Vírus.....	28
2.6.4	Fungos.....	28
2.6.5	<i>Pneumocystis jiroveci (carini)</i> .....	29
2.7	Sítios infecciosos primários.....	29
2.8	Classificação das infecções.....	30
2.9	Fatores de risco.....	30
2.10	Avaliação clínica.....	31
2.10.1	História e exame clínico.....	32
2.11	Métodos propedêuticos laboratoriais.....	32
2.11.1	Hematológicos.....	32
2.11.2	Microbiológicos.....	33
2.11.2.1	Hemocultura.....	33
2.11.2.2	Urocultura.....	33
2.11.2.3	Culturas de orofaringe e cavidade nasal.....	33

2.11.3	Líquor.....	33
2.12	Infecção pulmonar no paciente imunossuprimido.....	34
2.12.1	Métodos propedêuticos de imagem.....	35
2.12.1.1	Radiografia convencional de tórax.....	35
2.12.1.2	Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR).....	37
2.12.1.2.1	Infecção bacteriana.....	39
2.12.1.2.2	Infecção fúngica.....	40
2.12.1.2.3	Infecção por <i>Pneumocystis jiroveci</i> .....	41
2.12.1.2.4	Infecção viral.....	41
2.12.1.2.5	Infecção por micobactéria.....	42
2.12.1.3	Ressonância magnética (RM).....	42
2.12.2	Métodos propedêuticos invasivos.....	42
2.12.2.1	Lavado broncoalveolar (LBA).....	43
2.12.2.2	Biópsia pulmonar.....	44
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
3.1	Objetivo geral.....	46
3.2	Objetivos específicos.....	46
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>47</b>
4.1	Desenho do estudo.....	48
4.2	Critérios de inclusão.....	48
4.3	Critérios de exclusão.....	48
4.4	Métodos.....	48
4.5	Análise estatística.....	50
4.5.1	Estatística descritiva.....	50
4.5.2	Estatística analítica.....	50
4.6	Considerações éticas.....	51
4.7	Normas de redação e estilo.....	52
4.8	Pesquisa e normalização bibliográfica.....	52

<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>53</b>
5.1	Caracterização da amostra.....	54
5.2	Achados da tomografia computadorizada de alta resolução.....	56
5.2.1	Opacidade em vidro fosco.....	57
5.2.2	Nódulos e padrão de árvore em brotamento.....	60
5.2.3	Consolidação.....	63
5.3	Análise dos fatores preditivos para ocorrência da variável resposta.....	66
5.3.1	Análise univariada.....	66
5.3.2	Análise multivariada.....	68
5.3.3	Análise da concordância interobservadores.....	70
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>LIMITAÇÃO DO ESTUDO.....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>79</b>
<b>9</b>	<b>PROPOSIÇÕES.....</b>	<b>81</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>83</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>94</b>

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, tem havido um aumento do número de pacientes imunossuprimidos, em função do desenvolvimento de novos quimioterápicos. Além de causar alteração no sistema imune, essa medicação ocasiona uma quebra na barreira mucosa e na pele, favorecendo a translocação bacteriana e aumentando o risco de complicações infecciosas, sendo o pulmão um dos mais acometidos sítios de infecção (HUGHES et al., 2002; MULLER et al., 2007; PIZZO, 1999).

A neutropenia severa é uma condição clínica que predispõe ao risco de infecções rapidamente progressivas e que causam risco de vida, sendo necessário um alto índice de suspeição (PIZZO, 1999), e a presença de febre é, na maioria das vezes, a única e principal manifestação de um quadro infeccioso.

Portanto, a necessidade de uma intervenção rápida e, muitas vezes, agressiva, é um consenso entre os autores (HEUSSEL et al., 1999, HEUSSEL et al., 2003; PIZZO, 1999; RANO et al., 2002). Um estudo prospectivo (RANO et al., 2002) com pacientes imunossuprimidos revela que um atraso maior do que 5 dias em se estabelecer um diagnóstico específico está relacionado com um aumento na mortalidade. Além disto, o uso empírico e indiscriminado de antibioticoterapia, sem o objetivo de se estabelecer um diagnóstico específico pode elevar os custos hospitalares (KOLLEF et al., 2000; HEUSSEL et al., 2003).

Apesar das evidências mostrarem claramente a necessidade de uma intervenção, visando definir o diagnóstico específico através de métodos propedêuticos de imagem e procedimentos invasivos, as diretrizes atuais recomendam o uso da tomografia apenas para pacientes febris há mais de 7 dias (PIZZO, 1999) ou 10 a 14 dias (FREIFELD et al., 2005) apesar do uso de antibioticoterapia empírica.

Existem poucos estudos avaliando a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) na fase precoce da neutropenia febril. Não está descrito na literatura, até o presente momento, os achados da TCAR em pacientes neutropênicos febris há menos de 72 horas.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho observacional transversal foi avaliar os benefícios da TCAR, na fase precoce da neutropenia febril em pacientes com exame radiológico convencional de tórax normal, classificar e quantificar os padrões tomográficos sugestivos de processo infeccioso e avaliar os fatores associados a esta alteração.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Considerações gerais

Neutropenia febril é um quadro caracterizado por uma queda do número de neutrófilos circulantes no sangue associado a um estado febril. A ocorrência da febre é, frequentemente, o primeiro e único sinal de que uma infecção se instalou, em função da incapacidade do organismo de oferecer uma resposta inflamatória adequada, provocando um quadro clínico oligo ou assintomático (PIZZO, 1999).

Nas últimas décadas, houve um grande progresso no tratamento de neoplasias malignas, principalmente pelo uso de agentes que deprimem os componentes do sistema imune (LEHRNBECHER et al., 1997). Além das alterações da imunidade humoral e celular, há perda da integridade da pele e mucosas, presença de cateteres venosos, além de modificações da microflora normal que permitem que microorganismos causem tanto infecções locais quanto sistêmicas (PIZZO, 1993).

Portanto, pelo menos metade dos pacientes neutropênicos que se tornam febris têm um quadro infeccioso oculto ou estabelecido, e 20% ou mais dos casos daqueles com contagem leucocitária inferior a 100 células por  $\text{mm}^3$  têm bacteremia, que é uma das principais causas de mortalidade desses pacientes (HUGHES et al, 2002). Os sítios primários de infecção incluem cavidade oral, trato gastrointestinal, pele e, principalmente, os pulmões.

### 2.2 Definição

A definição de febre e neutropenia varia de acordo com os consensos e centros de referência.

A *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) desenvolve desde 1990 diretrizes que norteiam a definição e o tratamento de pacientes neutropênicos febris.

Duas revisões já foram realizadas, sendo a última publicada em 2002 (HUGHES et al., 2002). Essas definições também são adotadas pelo órgão norte americano *Food and drug administration* (FDA) e pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) que engloba 21 centros de tratamento oncológico em todo o mundo (FREIFELD et al., 2005).

### **2.2.1 Febre**

Febre foi definida como uma temperatura oral maior ou igual a 38,3°C ou maior ou igual a 38,0°C durante um período de 01 hora. Não é recomendado mensurar a temperatura retal, pois pode precipitar bacteremia, particularmente em pacientes com mucosite, hemorróidas, fissuras anais ou outras lesões localizadas (HUGHES et al., 2002; ROLSTON, 2002). A temperatura axilar tem valores discretamente inferiores aos obtidos pela mensuração oral e é o método mais empregado em nosso meio.

### **2.2.2 Neutropenia**

Neutropenia severa é definida como uma contagem absoluta de neutrófilos menor ou igual a 500 células por mm<sup>3</sup> ou menor ou igual a 1000 células por mm<sup>3</sup> com tendência a queda para valores inferiores a 500 células por mm<sup>3</sup> em 48 horas (HUGHES et al 2002; ROLSTON 2002).

## **2.3 Histórico**

Há algumas décadas, a febre não era considerada indicativo de infecção em pacientes neutropênicos e a conduta era aguardar até que a infecção tenha sido comprovada para iniciar o tratamento com antibióticos. Até então, a mortalidade atingia níveis tão altos quanto 70% (SCHIMPF et al., 2002).

A relação direta entre grau de leucopenia, ocorrência de infecção e mortalidade foi primeiro descrito por Bodey em 1966 (BODEY et al., 1966). Neste estudo prospectivo, 52 pacientes com diferentes níveis de leucopenia foram separados em grupos com neutropenia severa, linfopenia acentuada e ambos. Foram documentados 129 episódios de infecção grave, sendo que 58% foi associado com neutropenia grave.

Schimpff (SCHIMPF et al., 1970), em estudo com 75 pacientes oncológicos neutropênicos febris, utilizaram a combinação de dois antibióticos – carbenicilina e gentamicina – logo após o aparecimento de febre, mesmo sem a identificação microbiológica do agente causal. Houve uma queda significativa da mortalidade, até então aproximadamente 50% dos pacientes morriam até as

primeiras 72 horas da posituação da primeira hemocultura, sendo que este índice chegava a até 90% durante todo quadro infeccioso. Após a instituição da antibioticoperapia, imediatamente após o aparecimento da febre, menos de 20% dos pacientes morreram. Desde então, o tratamento padrão da neutropenia febril pós-quimioterapia inclui suporte clínico e antibioticoterapia de largo espectro. Associado com outros progressos no manejo clínico, houve um aumento na sobrevivência nos pacientes imunossuprimidos (PIZZO, 1993; SCHIMPF et al., 1970).

O desafio atual está relacionado ao diagnóstico mais precoce possível e à instituição de medida terapêutica específica para o microorganismo isolado.

## **2.4 Alterações imunológicas pós-quimioterapia**

Os medicamentos quimioterápicos para tratamento oncológico buscam impedir ou bloquear a replicação das células tumorais. Porém, devido à falta de especificidade molecular, esses medicamentos também bloqueiam ou impedem a replicação de células saudáveis.

Um dos órgãos mais afetados pelos quimioterápicos é a medula óssea, responsável pela produção dos componentes do sangue através da hematopoiese. Todos os elementos hematopoiéticos derivam de uma mesma célula tronco pluripotencial que, dependendo de estímulos específicos, diferenciam-se em uma das linhagens hematopoiéticas e transformam-se nos elementos maduros do sangue.

As ações citotóxicas dos quimioterápicos podem causar a inibição ou parada da hematopoiese, através da inibição da replicação celular ou destruição de células. As células mais afetadas são as que têm meia vida curta fora do ambiente medular. Neste caso, os neutrófilos são especialmente atingidos em função de sua curta vida (6 a 10 horas) (LEHRNBECHER et al., 1997).

Existem quatro principais tipos de defeitos imunes pós-quimioterapia: fagocítico, humoral (linfócitos B), do sistema complemento e celular (linfócitos T), defeitos imunológicos específicos estão associados com tipos específicos de infecção, porém, muitos pacientes imunossuprimidos têm múltiplos defeitos imunológicos (LEHRNBECHER et al., 1997; OH et al., 2000).

### **2.4.1 Fagocitose**

São considerados fagócitos as células mononucleares (monócitos e macrófagos) e os neutrófilos. Além de fagocitar e matar microorganismos, eles são responsáveis por apresentarem antígenos aos linfócitos e coordenar a resposta imune (LEHRNBECHER et al., 1997; OH et al., 2000).

Os neutrófilos são importantes células de defesa principalmente contra bactérias especialmente estafilococos e bacilos gram-negativos, e fungos (LEHRNBECHER et al., 1997).

A neutropenia é o defeito imunológico quantitativo mais freqüente, principalmente após quimioterapia. O risco de infecção bacteriana e fúngica é maior quando a contagem absoluta de neutrófilos for menor do que 500 células por  $\text{mm}^3$  e aumenta quando essa contagem for menor que 100 células por  $\text{mm}^3$  (FREIFELD et al., 2005; LEHRNBECHER et al., 1997; PIZZO, 1999).

Não só os graus de neutropenia, mas também as durações da mesma relacionam-se com o risco de infecção, aumentando significativamente se superior a três semanas sem antibioticoterapia (BODEY et al., 1966).

Os fatores estimuladores de colônias são citosinas que regulam a proliferação, diferenciação e funções de células hematopoiéticas. Os fatores estimuladores de colônias de granulócitos abreviam a direção e profundidade da neutropenia. Porém, são medicações de alto custo, não sendo indicado seu uso rotineiro, devendo ser usados em grupos selecionados, como aqueles com profundos níveis de neutropenia ou infecções fúngicas graves (CLARCK, 2003; HUGHES et al., 2002).

### **2.4.2 Imunidade humoral (linfócitos B)**

Os anticorpos agem contra os microorganismos através da neutralização, opsonização e ativação do sistema complemento.

Na neutralização, os anticorpos se ligam ao microorganismo antes de sua entrada e replicação no hospedeiro. Na opsonização, os anticorpos se ligam a superfície do mesmo, estimulando a ação dos fagócitos (OH et al., 2000).

Pacientes com defeitos humorais são, principalmente, aqueles com supressão de linfócitos B e são mais susceptíveis à infecção por bactérias capsuladas, pois nesses microorganismos, a opsonização por anticorpos ou pelo complemento é necessária previamente à fagocitação.

As quedas nos anticorpos circulantes são relatadas em paciente pós-quimioterapia, principalmente após esquemas de altas doses para leucemia mieloide aguda (LEHRNBECHER et al., 1997), porém existem poucos estudos relativos à mensuração dos seus níveis e sua relação com o risco de infecção.

### **2.4.3 Sistema complemento**

O sistema complemento é um grupo de proteínas com efeitos imunológicos, quando ativadas. Elas agem associadas aos anticorpos. Portanto, defeitos no sistema complemento comprometem a defesa contra bactérias encapsuladas (OH et al., 2000).

### **2.4.4 Imunidade celular (linfócitos T)**

Os linfócitos T se dividem em CD4 e CD8. Eles são responsáveis por ativar macrófagos e linfócitos B, além de destruir células infectadas do hospedeiro.

Os pacientes com deficiência de células T são susceptíveis principalmente a patógenos intracelulares, incluindo *Mycobacteria spp.*, *Cytomegalovirus* e *Pneumocystis (carinii) jiroveci* (OH et al., 2000).

Após esquemas quimioterápicos, há uma depleção mais significativa de linfócitos T CD4 do que T CD8, pois estes têm uma maior capacidade de regeneração (LEHRNBECHER et al., 1997).

## 2.5 Febre

A febre é, muitas vezes, a única manifestação infecciosa no paciente imunodeficiente. A temperatura corporal eleva-se em função da ação de citocinas pirogênicas no hipotálamo. Essas citocinas incluem a interleucina 1, fator de necrose tumoral, interferon gama e interleucina 6.

Embora classicamente a liberação de citocinas seja atribuídas a monócitos/macrófagos, vários outros componentes celulares são responsáveis pela sua elaboração, como células endoteliais e fibroblastos, o que justifica o quadro febril em pacientes, mesmo intensamente leucopênicos (PIZZO, 1999).

Entre as causas não infecciosas de febre em pacientes neutropênicos, o próprio tumor é uma das principais. Eles produzem citocinas pirogênicas como interleucinas 1, 6 e fator de necrose tumoral. Os carcinomas renais, linfomas, leucemias mielóides e sarcomas são exemplos de tumores com estas características (TOUSSAINT, 2006). Inclui-se nesta categoria a febre provocada por medicações e após procedimentos cirúrgicos.

## 2.6 Epidemiologia

Nas últimas três décadas, tem havido mudanças na prevalência entre os microorganismos responsáveis pelos quadros infecciosos no paciente neutropênico febril (KANAMURU et al., 2004; HAMPHAL, 2004; PIZZO, 1999).

### 2.6.1 Bactérias

Na década de 70, quando Schimpff e colaboradores (SCHIMPF et al., 1970) introduziram o conceito de antibioticoterapia empírica, aproximadamente 60/70% das infecções eram causadas por bactérias gram negativas, sendo a maioria causada por espécies como *E. Coli*, *P. aeruginosa* e *Klebsiella spp.*

Estudos conduzidos na Europa, Estados Unidos e em países ocidentais têm relatado atualmente incidências de até 60/70% de bactérias gram positivas. Acredita-se que os principais fatores responsáveis pelo aumento da incidência destes microorganismos sejam o uso mais freqüente de cateteres endovenosos, permitindo a colonização e infecção pela flora da pele e, principalmente, em função do uso de esquemas profiláticos de antibioticoterapia (KANAMURU et al., 2004; HAMPHAL, 2004).

Kanamuru e colaboradores (KANAMURU et al., 2004) realizaram um estudo observacional comparando o perfil microbiológico de infecção em pacientes neutropênicos entre 1985/1996 e 1997/2002. Observaram, no segundo período, uma redução da incidência de bacteremia por microorganismos gram negativos enquanto que a prevalência de estafilococos, especialmente MRSA (*Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus*) e estafilococos coagulase-negativo aumentou significativamente.

Curiosamente, em alguns estudos realizados em países em desenvolvimento, há ainda um predomínio de microorganismos gram negativos (PIZZO, 1999).

O estudo de Esparza et al. (ESPARZA et al., 2006), realizado no Hospital Universitário de Caracas, Venezuela, comprovou o predomínio de microorganismos gram negativos. Entre janeiro de 1998 e dezembro de 2003 foram registrados 576 episódios de neutropenia febril. Microorganismos foram isolados em 41% das 940 culturas. Os organismos mais comumente envolvidos foram os bacilos gram negativos (48%), seguidos de cocos gram positivos (35,1%) e fungos (11,5%). Estafilococos coagulase negativos (22,4%) e *Escherichia coli* (13,4%) foram os mais frequentes.

Bactérias anaeróbias não são frequentemente isoladas em pacientes neutropênicos febris por razões desconhecidas (ROLSTON, 2004). Em alguns quadros infecciosos, como gengivite necrotizante e celulite peri-anal, a infecção por anaeróbios deve ser suspeitada. A infecção por *Clostridium difficile* também pode ser responsável por quadros febris, especialmente em pacientes com dor abdominal e diarreia (PIZZO, 1993).

### **2.6.2 Micobactérias**

Infecções por micobactérias não são comuns em pacientes com neutropenia, diferentemente de pacientes portadores de SIDA e em usuários crônicos de corticóide.

### **2.6.3 Vírus**

As infecções virais, causadas pelo grupo do herpes vírus e dos vírus respiratórios adquiridos na comunidade, são patógenos emergentes nas infecções em pacientes neutropênicos (ROLSTON, 2004).

As infecções virais têm maior importância no grupo de paciente pós-transplante de medula óssea, principalmente em função da duração da neutropenia e pelo defeito imunológico caracteristicamente celular (ESCUISSATO et al., 2004). O *Cytomegalovirus* é, dentre esses, o agente etiológico mais comum, representando até 37% de todas as infecções após transplante de medula óssea (ESCUISSATO et al., 2004; GASPARETTO et al., 2004), ocorrendo geralmente 1 a 3 meses após o transplante.

### **2.6.4 Fungos**

A incidência de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos aumentou significativamente nas últimas décadas (PIZZO, 1999). Entre elas destacam-se as espécies de *Candida spp.* e *Aspergillus spp.*, sendo que atualmente, *Aspergillus spp.* é a principal causa de doença invasiva grave em imunossuprimidos (SOUZA et al., 2006).

### **2.6.5 *Pneumocystis jiroveci* (carinii)**

A infecção pulmonar por *Pneumocystis jiroveci* – chamado anteriormente de *Pneumocystis carinii* (STRINGER et al., 2002) não é típica em pacientes neutropênicos pós-quimioterapia, tendo

papel mais importante quando há um comprometimento predominante da imunidade celular ou humoral, como em paciente pós-transplante de medula óssea ou portadores de SIDA com depressão nas contagens de linfócitos T CD4 (HEUSSEL et al., 2003; PIZZO, 1999).

## **2.7 Sítios infecciosos primários**

Os dados disponíveis na literatura referentes aos sítios infecciosos primários em pacientes neutropênicos febris são divergentes, variando conforme autor, tipo de paciente ou metodologia empregados.

Dados de recente metanálise (COHEN, 2003) mostraram que o sítio hematológico (bacteremia) era o mais comum (46,5%), seguido de infecção da cavidade oral (18,5%) e pele/tecidos moles (14%). As infecções do trato respiratório representaram 11% dos quadros infecciosos.

Toussaint et al., (TOUSSAINT et al., 2006) estudaram prospectivamente 115 pacientes neutropênicos febris, durante um ano através de história e exame físico, exame radiológico, culturas de urina e sangue, além de culturas de secreções na presença de sítios infecciosos suspeitos. Destes episódios, em 80 (69%) houve documentação clínica e/ou microbiológica do quadro infeccioso, enquanto 35 (30%) não tiveram sítios infecciosos documentados sendo, portanto, categorizados como portadores de febre de origem indeterminada (FOI). Infecções da cabeça e pescoço (otite, sinusite, faringite, abscesso cervical ou mucosite) foram os sítios infecciosos mais frequentes (21,3%), seguido de bacteremia primária (18,8%) e infecções do trato respiratório (15%).

Em um estudo com pacientes pediátricos (ARCHIBALD et al., 2001), foram avaliados retrospectivamente 109 episódios de neutropenia febril que se submeteram a exame tomográfico de tórax, abdome, seios da face e cabeça/pescoço. Em 68 casos estudados (62%) foram demonstradas anormalidades, sendo que em 49% dos casos houve alterações pulmonares, 41% dos seios da face, 19% abdominais e em 8% de cabeça/pescoço.

## 2.8 Classificação das infecções

As infecções nos pacientes neutropênicos febris são classificadas, em relação à documentação das mesmas, em microbiológicas, quando há o isolamento do microorganismo responsável pelo quadro infeccioso, ou clínicas, quando há um achado clínico ou radiológico que justifique o quadro infeccioso, porém, sem isolamento do microorganismo responsável (TOUSSAINT et al., 2006; VIANA, 2006).

## 2.9 Fatores de risco

Os mais importantes e estabelecidos fatores de risco para infecção em pacientes neutropênicos são a duração e o nadir da neutropenia. O trabalho de Bodey (BODEY et al., 1965) foi o primeiro a demonstrar a relação entre a contagem absoluta de neutrófilos e a incidência de infecções. Neste estudo, realizado com 52 pacientes, o prognóstico e o índice de mortalidade era mais desfavorável (chegando a 80%) em pacientes com contagem de neutrófilos menor ou igual a  $100/\text{mm}^3$ . Concluiu-se também que episódios infecciosos eram mais comuns quando estavam associados a neutropenia e linfopenia, porém, a neutropenia era o fator isolado mais importante.

Alguns estudos (GERSON et al., 1984) avaliaram a duração da neutropenia como fator de risco para infecção pulmonar fúngica invasiva e para a resposta à antibioticoterapia. O risco de infecção por aspergilose angioinvasiva foi diretamente proporcional à duração da neutropenia, sendo que em pacientes que permaneciam neutropênicos por mais de 34 dias, a prevalência desta infecção foi acima de 70%.

Em relação à influência da duração da neutropenia na resposta a antibioticoterapia empírica, pacientes com menos de sete dias de neutropenia tiveram uma resposta inicial a antibioticoterapia empírica em 95%, comparado com apenas 32% em pacientes com neutropenia acima de 14 dias (RUBIN et al., 1988). Esses resultados podem ser justificados pelos estudos que demonstraram um aumento da incidência de infecções fúngicas em função da duração da neutropenia.

Pizzo (PIZZO, 1993; PIZZO, 1999) dividiu os pacientes neutropênicos em baixo e alto risco de infecção de acordo com a duração da neutropenia. Aqueles pacientes neutropênicos por período inferior a 10 dias eram considerados de baixo risco de infecção comparado àqueles com neutropenia

superior a 10 dias, que além de terem alto risco de infecções, eram mais vulneráveis às infecções fúngicas, virais e outras complicações.

Vários trabalhos realizados em pacientes submetidos a transplante de medula óssea correlacionaram o risco de quadros infecciosos pulmonares específicos à duração e período da neutropenia (ESCUISSATO et al., 2004; FRANQUET et al., 2005; GASPARETTO et al., 2004; LEUNG et al., 1999). Na fase pré-transplante, em que há uma profunda neutropenia associada à lesão de membranas mucosas secundária a terapia citotóxica, há alta incidência de infecções bacterianas. Durante os primeiros 30 dias após o transplante, os fungos, principalmente espécies de *Aspergillus spp.* e *Candida spp.*, são responsáveis pela maioria dos quadros infecciosos pulmonares. Nos dias 31 a 100, em função do defeito imunológico celular e humoral, os vírus, em especial espécies de *Cytomegalovirus*, são os patógenos mais importantes.

## **2.10 Avaliação clínica**

Em pacientes neutropênicos, os sinais e sintomas inflamatórios são, muitas vezes, frustrados, em função da gravidade da neutropenia. Portanto, pacientes com infecção de pele e subcutâneo não manifestam resposta inflamatória típica de celulite, infecções pulmonares não desenvolvem infiltrados inflamatórios ou quadros infecciosos meníngeos evoluem sem pleocitose do líquido cérebro-espinhal (HUGHES et al., 2002). Portanto, em até dois terços dos casos, a avaliação inicial não identifica um foco infeccioso.

Porém, esforços devem ser feitos para a realização de um diagnóstico precoce específico, em função dos altos índices de mortalidade, dos custos altos de antibioticoterapia empírica de largo espectro e dos antifúngicos, além dos efeitos colaterais dos mesmos (FREIFELD et al., 2005; HEUSSEL et al., 2003). Tem-se dado, cada vez mais, atenção às infecções pulmonares em função de sua alta incidência e do uso de novas técnicas que permitem seu diagnóstico precoce.

### **2.10.1 História e exame clínico**

A história e exame físico minuciosos são de fundamental importância no paciente neutropênico febril.

Deve ser abordado na história clínica o uso de drogas antineoplásicas, seu esquema terapêutico, uso de antibioticoterapia profilática, procedimentos médicos ou infecção prévia.

Durante o exame físico, é importante a avaliação minuciosa dos sítios infecciosos potenciais, como a cavidade oral, pulmões, trato gastrintestinal (incluindo a região perineal), tecidos moles e acessos vasculares (PIZZO, 1999; ROLSTON, 2004). Este exame físico deve ser repetido pelo menos diariamente no paciente neutropênico.

## **2.11 Métodos propedêuticos laboratoriais**

### **2.11.1 Hematológicos**

Hemograma com contagem diferencial de leucócitos e plaquetas deve ser solicitado para todos os pacientes. Níveis séricos de uréia e creatinina também devem ser analisados e repetidos, pelo menos a cada três dias, principalmente nos pacientes em uso de drogas nefrotóxicas (HUGHES et al., 2002; ROLSTON, 2004; PIZZO, 1999; URABE, 2004). A avaliação do nível das transaminases séricas é recomendável para pacientes com suspeita de lesão hepatocelular.

### **2.11.2 Microbiológicos**

#### **2.11.2.1 Hemocultura**

Deve ser solicitada hemocultura para fungos e bactérias para todos os pacientes neutropênicos febris.

Há controvérsias em relação aos sítios de coleta. Alguns autores recomendam a coleta de sangue de acessos venosos periféricos e centrais, enquanto outros recomendam coleta de sangue apenas do acesso central. Há consenso em relação ao volume de sangue coletado (pelo menos 20 a 40 ml) e de que altos níveis de bacteremia ( $> 500$  cfu/ml) estão associados com maior mortalidade e morbidade do que baixos níveis (FREIFELD et al., 2005; HUGHES et al., 2002).

### **2.11.2.2 Urocultura**

O exame de urocultura está indicado se há sinais e sintomas de infecção do trato urinário, se o paciente está em uso de sonda vesical ou se o exame de urina rotina é anormal.

### **2.11.2.3 Culturas da orofaringe e cavidade nasal**

Culturas de rotina de orofaringe e cavidade nasal não são recomendadas a não ser que haja sinais e sintomas específicos.

### **2.11.3 Líquor**

Exame do líquido é recomendado apenas no caso de suspeita de infecção do sistema nervoso central, não sendo recomendado como exame de rotina.

## **2.12 Infecção pulmonar no paciente imunossuprimido**

Infecção é a principal complicação pulmonar e a causa mais comum de anormalidades radiográficas no paciente imunossuprimido, resultando em índices de morbidade e mortalidade significativos (MULLER et al., 2007). Esses pacientes têm um risco aumentado de desenvolver infecções oportunistas, principalmente infecções pulmonares fúngicas.

As manifestações clínicas das infecções pulmonares em pacientes com alteração na resposta inflamatória podem ser bastante sutis ou até mesmo ausentes.

Febre persistente é geralmente o primeiro e mais importante sinal clínico, mesmo com o uso de antibióticos de amplo espectro.

Sinais e sintomas respiratórios como tosse, hemoptise, dispnéia e dor torácica, apesar de inespecíficos, devem levantar suspeita em pacientes de alto risco e indicam investigação adicional imediata (SOUZA, 2006).

Em função dos altos índices de mortalidade, alcançando até 85% em algumas séries, há uma sensação de frustração e impotência muito grande no profissional de saúde, particularmente pelo fato de que muitas vezes estes pacientes são jovens.

Rano et al. (RANO et al., 2002) avaliando prospectivamente 200 pacientes imunossuprimidos (não incluindo portadores de SIDA) com infiltrados pulmonares, relataram que os fatores que influenciaram significativamente no prognóstico desses pacientes foram a necessidade de ventilação mecânica, a presença de comorbidades e o atraso maior do que 5 dias em estabelecer um diagnóstico específico. Portanto, atraso em se estabelecer o diagnóstico precoce é o único fator de risco modificável nestes pacientes.

O diagnóstico precoce e específico, além do impacto sobre o prognóstico do paciente, tem implicações econômicas importantes. O uso empírico e prolongado de antibióticos parenterais de amplo espectro e antifúngicos acarreta custos elevados, mesmo comparados com exames de imagem e outras técnicas diagnósticas invasivas (HEUSSEL et al., 2003).

Apesar destas evidências, ainda não há um consenso em relação ao uso precoce de métodos imagiológicos ou outras técnicas. Pizzo (PIZZO, 1999) recomenda exame radiológico convencional em todos os pacientes neutropênicos febris, com alto risco de infecção e naqueles de baixo risco apenas se presente sintomas respiratórios. Em relação ao exame tomográfico de tórax, é recomendado pelo autor apenas se persistir febre e neutropenia por mais de sete dias, apesar do uso de antibioticoterapia empírica.

As diretrizes da NCCN (FREIFELD et al., 2005), para pacientes neutropênicos febris, recomendam exame radiológico convencional de tórax para todos os pacientes com sinais ou sintomas respiratórios e TC de tórax em pacientes com 10 a 14 dias de neutropenia e febre recorrente ou persistente, de origem indeterminada, não responsiva à antibioticoterapia empírica.

## **2.12.1 Métodos propedêuticos de imagem**

### **2.12.1.1 Radiografia convencional de tórax**

Os dados disponíveis na literatura, avaliando a importância do exame radiológico convencional de tórax, como exame de rotina, são muito controversos, sendo que as evidências são divergentes, quando avaliadas diferentes faixas etárias.

Em estudo com pacientes pediátricos neutropênicos febris oncológicos (RENOULT et al., 2004), foram avaliados retrospectivamente episódios de febre e neutropenia, sendo o exame radiográfico de tórax realizado na admissão. Em 157 episódios, apenas 5% destas crianças tiveram pneumonia lobares. Sintomas respiratórios estavam presentes em 58 casos, destes, apenas 12% tiveram infecções pulmonares. Entre as restantes 99 crianças assintomáticas, apenas uma (01%) teve pneumonia. O estudo conclui que o exame radiológico convencional de tórax deveria ser reservado apenas para crianças neutropênicas febris sintomáticas. Esses resultados são similares a outros estudos como o realizado em 1988 em Oakland (FEUSNER et al., 1988) e em Rochester (KORONES et al. 1997).

Um dos primeiros trabalhos, avaliando a importância do exame radiológico de tórax em pacientes adultos neutropênicos febris, foi desenvolvido por Donowitz et al (DONOWITZ et al., 1991). Foram avaliados retrospectivamente 187 episódios de febre e neutropenia com exame radiológico convencional de tórax em 3 fases: período inicial (primeiro episódio febril), persistente (persistência da febre, apesar de antibioticoterapia empírica, após 96 horas) e recorrente (novo episódio febril ocorrendo após três dias ou mais após resposta favorável a antibioticoterapia empírica). Foram encontradas alterações sugestivas de pneumonia em 10% dos episódios, sendo 8,8% no grupo “inicial”, 22,5% no grupo “persistente” e 3,8% no grupo “recorrente”, o que mostra uma incidência relativamente baixa de pneumonia.

Em um estudo para avaliar a acurácia do exame radiológico convencional de tórax, em pacientes imunocomprometidos com SIDA e não-SIDA, foram avaliados 149 exames, já com diagnóstico firmado com exames invasivos. Nos pacientes com SIDA, um diagnóstico correto foi sugerido em 90% dos casos, já em pacientes não-SIDA, o diagnóstico foi estabelecido em apenas

34% dos casos, o que mostra uma baixa acurácia nesses pacientes, comparado com aqueles portadores de SIDA (LOGAN et al., 1995).

As últimas diretrizes do IDSA (HUGHES et al., 2002) recomendam exame radiológico convencional de tórax se estiverem presentes sinais ou sintomas do trato respiratório. Em relação ao exame radiológico de rotina, os autores concluíram que pode ser benéfico sem, contudo, ter um bom custo benefício. As recomendações do NCCN (FREIFELD et al, 2005; FREIFELD et al, 2007) são idênticas em relação ao pacientes sintomáticos, sendo que para pacientes assintomáticos “o RX de tórax deve ser considerado”.

Pizzo (PIZZO et al., 1999) recomenda o exame de acordo com a classificação de risco infeccioso. De acordo com o autor, o exame deve ser realizado em todos os pacientes de alto risco e nos pacientes de baixo risco, se houver sintomas respiratórios.

Korones (KORONES et al., 1997; KORONES, 2004) pondera que, apesar das diretrizes da ISDA e NCCN serem atualizadas e baseadas em evidências clínicas, elas não são focadas nas crianças, apesar destas terem características particulares e distintas.

Embora método propedêutico recomendado, altamente difundido, rápido e barato, o exame radiológico convencional de tórax tem baixa sensibilidade, principalmente para as fases precoces da infecção pulmonar em imunossuprimidos, que possuem debilitada resposta inflamatória, ocasionando opacidades pulmonares discretas que não são detectáveis pelo método (FRANQUET et al., 2005; MULLER et al., 2007).

#### **2.12.1.2 Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR)**

Os primeiros trabalhos descritos na literatura com o uso da TCAR foram desenvolvidos na década de 80 no Hospital Universitário de Kyoto, Japão (MURATA et al., 1986; TODO et al., 1983). Nesses estudos, os autores fizeram uma correlação da anatomia do lóbulo pulmonar secundário e de achados anatomopatológicos com os achados tomográficos com cortes de baixa espessura, concluindo que há uma maior resolução espacial das imagens tomográficas, auxiliando

na localização das alterações patológicas em relação ao lóbulo pulmonar secundário, sendo útil no diagnóstico diferencial.

O primeiro estudo envolvendo o uso da TCAR com imunossuprimidos foi desenvolvido em 1991 (BARLOON et al., 1991). Naquela ocasião, já havia estudos com o uso da tomografia convencional em imunossuprimidos, principalmente descrevendo os achados tomográficos da aspergilose angioinvasiva (GEFTER et al., 1984; KUHLMAN et al., 1985). Barloon realizou estudos tomográficos de 33 pacientes febris, após transplante de medula óssea, utilizando cortes axiais com 3 mm de espessura, sendo que os pacientes apresentavam exame convencional de tórax normal ou não específicos. Dos 36 episódios, em 11 (30,5%) houve mudança na conduta clínica, em função dos achados tomográficos, a maioria com suspeitas de processo infeccioso.

Os únicos estudos disponíveis na literatura, avaliando o benefício do uso da TCAR na fase precoce da neutropenia febril, foram desenvolvidos na Alemanha (HEUSSEL et al., 1997; HEUSSEL et al., 1999). No seu maior estudo, foram avaliados 188 episódios com TCAR e exame radiológico convencional de tórax normal, em pacientes com febre por mais de 48 horas, apesar de antibioticoterapia empírica. Em aproximadamente 60% destes exames, havia infiltrados nos exames tomográficos, sendo que, em aproximadamente 50% dos casos (30% do total) a pneumonia foi confirmada por exame microbiológico ou por alterações no exame radiológico convencional.

Em função do alto valor preditivo negativo (88%), a TCAR mostrou-se relevante para exclusão de pneumonia nesses pacientes, podendo ser usada como teste de *screening*, além de demonstrar com precisão o local da lesão pulmonar, otimizando o uso de procedimentos diagnósticos invasivos. Uma das limitações do trabalho é em função da amostragem envolver pacientes com imunossupressão por quimioterápicos e transplantados de medula óssea.

Embora a TCAR ainda não seja recomendada para a avaliação clínica inicial em pacientes com suspeita de infecção pulmonar, ela está sendo cada vez mais utilizada na propedêutica de pacientes imunossuprimidos com suspeita de processo infeccioso pulmonar, mesmo que o exame radiológico de tórax não demonstre anormalidades (FRANQUET 2006; HEUSSEL et al., 1999; SHORR et al., 2004).

Os padrões tomográficos mais comumente vistos nos acometimentos infecciosos pulmonares agudos são: opacidades nodulares, padrão de árvore em brotamento, atenuação em

vidro-fosco, consolidação ou a combinação destes achados (BROWN et al., 1994; FRANQUET 2004; HEUSSEL et al., 1999; MULLER et al., 2007).

Opacidades nodulares ou nódulos são opacidades arredondadas, pelo menos parcialmente delimitadas, menores que 3 cm (SILVA et al., 2005). Elas são classificadas quanto à localização em randômica, perinifática, centrolobular e subpleural (FRANQUET et al., 2003). Em um estudo com 78 pacientes imunossuprimidos, correlacionou-se os achados tomográficos de nódulos pulmonares com o diagnóstico microbiológico. O único fator estatisticamente significativo que contribuiu para o diagnóstico diferencial foi o tamanho dos nódulos, que, se menores que 10 mm em diâmetro, eram mais sugestivos de infecções virais. No estudo de Souza et al (SOUZA et al., 2006), que comparou os achados tomográficos de pacientes com aspergilose e candidíase, a presença de nódulos centrolobulares eram mais comuns em pacientes com aspergilose, enquanto que a distribuição randômica foi mais comum em pacientes com candidíase.

Quando uma opacidade nodular, uma massa ou uma área de consolidação arredondada é circundada por uma opacidade em vidro-fosco, denomina-se este achado como sinal do halo (SILVA et al., 2005). Esse achado é sugestivo de aspergilose angioinvasiva em pacientes neutropênicos, sendo que as áreas de vidro-fosco correspondem a focos de hemorragia (KAMI et al., 2001; KUHLMAN et al., 1985; FRANQUET et al., 2006).

A atenuação em vidro-fosco corresponde a um aumento da densidade pulmonar sem obscurecer os contornos dos vasos e estruturas brônquicas (SILVA et al., 2005) e é um achado comum, porém não específico em pacientes imunocomprometidos.

O padrão de árvore em brotamento representa bronquíolos dilatados e preenchidos por produto patológico, configurando imagens tubulares que se ramificam em arborescência, assemelhando-se a certos tipos de árvores que, com os troncos desfolhados, apresentam brotos ao longo de suas superfícies e extremidades. É um achado indicativo de enfermidade das vias aéreas distais (SILVA et al., 2005; ROSSI et al., 2005). Este achado foi descrito primeiramente como uma disseminação endobrônquica de *Mycobacterium tuberculosis* (IM et al., 1993). Em pacientes imunossuprimidos, uma variedade de patógenos pode causar este padrão, como bactérias, micobacterias, fungos e vírus (FRANQUET, 2004).

Consolidação é definida como um aumento da densidade do parênquima pulmonar que determina a perda da superfície de contraste natural entre o ar dos espaços aéreos e o tecido dos vasos das paredes brônquicas (SILVA et al., 2005). É um achado não específico, podendo estar associado com infecções fúngicas, virais ou bacterianas.

Apesar do uso cada vez maior da TCAR em pacientes imunossuprimidos, os achados tomográficos são inespecíficos, devendo ser analisados dentro de um contexto clínico (FRANQUET, 2004; HEUSSEL et al., 1999).

#### **2.12.1.2.1 Infecção bacteriana**

Infecções bacterianas são comuns em pacientes neutropênicos. Em pacientes pós-transplantados de medula óssea, o principal patógeno é a *Pseudomonas*, mas outros microrganismos também são isolados, como *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Hemophilus influenza*, *Enterobacter spp.* e *Klebsiella spp.* (ESCUISSATO et al., 2005; FRANQUET, 2006; HEUSSEL et al., 1999; MULLER et al., 2007). Os sintomas podem estar ausentes e incluem febre, tosse e dispnéia, enquanto o exame físico pode ser normal em até 50% dos pacientes.

Os padrões mais comuns na TCAR são consolidações focais e acometimento de pequenas vias aéreas (bronquíolos terminais e respiratórios), configurando padrões de nódulos centrolobulares e árvore em brotamento (FRANQUET, 2006; MULLER et al., 2007).

#### **2.12.1.2.2 Infecção fúngica**

As infecções fúngicas invasivas têm alto índice de mortalidade em pacientes imunossuprimidos e o pulmão é um dos principais focos de infecção, sendo o *Aspergillus fumigatus* e a *Candida albicans* os principais fungos isolados.

A aspergilose angioinvasiva caracteriza-se pela invasão e oclusão de pequenos vasos pulmonares pelas hifas, ocasionando infartos hemorrágicos. Os achados na tomografia convencional foram descritos há mais de 20 anos por Kuhlman et al. (KUHLMAN et al., 1985) e foram revistos recentemente por outros autores como Caillot et al. (CAILLOT et al., 2001) e Kami et al. (KAMI et al., 2002). O achado típico, porém não específico, nas fases precoce da infecção é o sinal do halo, podendo encontrar também nódulos ou focos de consolidação. Em fases mais tardias e depois de iniciado tratamento específico ou após resolução da neutropenia, aumenta a prevalência de lesões cavitadas ou sinal do crescente aéreo que representa uma massa intracavitária, composta por pulmão necrótico, separada do tecido viável adjacente e o restante preenchido por ar (MORI et al., 1991; FRANQUET et al., 2001; MULLER et al., 2007).

As infecções pulmonares por *Candida albicans* estão sendo cada vez mais diagnosticadas e os principais fatores de risco são o uso de drogas endovenosas, pacientes com diagnóstico de neoplasias hematológicas (leucemia aguda e linfoma), neutropenia por quimioterapia ou em pacientes transplantados de medula óssea. O diagnóstico definitivo de infecção pulmonar por cândida é árduo, pois a colonização é comum em pacientes imunossuprimidos (FRANQUET et al., 2004).

Franquet et al. (FRANQUET et al., 2005) avaliaram retrospectivamente achados de TCAR em 17 pacientes pós-transplantados de medula óssea já, com diagnóstico de infecção pulmonar por cândida estabelecido por biópsia ou autópsia. Os nódulos representaram o achado mais comum em 88% dos pacientes, sendo que em 41% estava presente o padrão em árvore em brotamento e em 33% o sinal do halo. Outras anormalidades incluíram consolidação multifocal e atenuação em vidro-fosco.

Com o objetivo de comparar os achados da TCAR de pacientes com as principais infecções fúngicas – aspergilose e candidíase -Souza et al. (SOUZA et al., 2006) realizaram um interessante estudo descritivo com 54 pacientes imunocomprometidos. Concluiu-se que os achados pela TCAR eram similares, porém os nódulos centrolobulares e consolidações eram mais comuns na aspergilose. Já a presença do sinal do halo ou cavitação, amplamente descrito nos estudos em pacientes portadores de aspergilose pulmonar, não contribuía para o diagnóstico diferencial.

#### **2.12.1.2.3 Infecção por *Pneumocystis jiroveci***

*Pneumocystis jiroveci*, organismo unicelular atualmente classificado como fungo, apesar de ser uma importante causa de pneumonia em pacientes portadores de SIDA, não são comuns em pacientes neutropênicos febris pós-quimioterápicos ou transplantados de medula óssea.

Os achados típicos na TCAR são opacidades em vidro-fosco, geralmente peri-hilares, bilateral e simétrica, podendo estar associadas a espessamento de septos interlobulares, dando aspecto de pavimentação em mosaico (MULLER et al., 2007).

#### **2.12.1.2.4 Infecção viral**

As infecções virais são importantes causas de pneumonia em pacientes imunocomprometidos, ocorrendo principalmente em pacientes transplantados.

A infecção pulmonar por *Cytomegalovirus* é uma complicação grave, ocorrendo principalmente nos quatro meses que se seguem ao transplante (ESCUISSATO et al., 2004). Franquet et al. (FRANQUET et al., 2003), avaliaram os achados da TCAR em 32 pacientes com diagnóstico de pneumonia por *Cytomegalovirus*. Os achados predominantes foram opacidades em vidro-fosco (66%), múltiplos pequenos nódulos (59%) e consolidações focais (59%). As anormalidades foram vistas bilateralmente em todos os pacientes.

Infecção pulmonar pelo vírus sincicial respiratório é também mais freqüente em indivíduos transplantados. Em um estudo com 20 pacientes portadores de pneumonia, por vírus sincicial respiratório (GASPARETTO et al., 2004), os achados mais comuns na TCAR foram pequenos nódulos centro-lobulares (50%), consolidação (35%), opacidades em vidro-fosco (30%) e espessamento de paredes brônquicas (30%), em uma distribuição predominantemente bilateral e assimétrica.

#### **2.12.1.2.5 Infecção por micobactéria**

Embora a imunossupressão aumente o risco de infecção por micobactérias, esta não é uma causa freqüente de infecção pulmonar em pacientes neutropênicos, sendo que alguns estudos relatam uma incidência aproximada de 0,5% a 2% em pacientes transplantados (FRANQUET, 2006; MULLER et al., 2007). As anormalidades tomográficas mais comuns são consolidações multifocais e nódulos mal definidos que podem evoluir para cavitação.

### **2.12.1.3 Ressonância magnética (RM)**

Não há estudos demonstrando os benefícios da RM na detecção de pneumonia precoce. Em processos infecciosos avançados, quando há uma lesão pulmonar estabelecida, alguns estudos demonstram a utilidade da RM. No estudo de Eibel (EIBEL et al., 2006), foi realizado uma análise comparativa entre os achados tomográficos e da RM em 30 pacientes neutropênicos com lesões pulmonares sugestivas de pneumonia. Os métodos demonstraram uma acurácia similar para a detecção de opacidades em vidro-fosco, nódulos maiores que 10 mm e consolidação, porém, menor sensibilidade para nódulos menores que 10 mm e cavitações.

Em função da maior disponibilidade, pelo menor tempo na realização de exames e, portanto, menos artefatos; além de possibilitar a detecção do processo pneumônico em fases mais precoces, a TCAR é um método de imagem superior à RM em pacientes imunocomprometidos (HEUSSEL et al., 2003).

### **2.12.2 Métodos propedêuticos invasivos**

Os métodos propedêuticos invasivos são uma importante ferramenta no manejo do paciente imunocomprometido com infiltrado pulmonar.

Estudo envolvendo 200 pacientes imunossuprimidos portadores de infiltrado pulmonar, Rano et al. (RANO et al., 2000) buscaram determinar a etiologia do infiltrado pulmonar através da cultura do escarro, aspirado traqueo-brônquico e broncoscopia com lavado e aspirado; além de avaliar o impacto destes métodos na evolução do paciente. O diagnóstico foi realizado em 162 (81%) pacientes, sendo que em 125 (77%) eram devidos a causas infecciosas. Os autores observaram 03 variáveis independentes relacionadas com a mortalidade: gravidade da doença,

necessidade de ventilação mecânica e atraso no diagnóstico (atraso > 5 dias), e concluíram que o tratamento das infecções pulmonares em imunossuprimidos tem um prognóstico desfavorável em função do atraso no uso de medicação específica.

### **2.12.2.1 Lavado broncoalveolar (LBA)**

Vários estudos já demonstraram a importância do LBA no paciente imunossuprimido, com suspeita de processo infeccioso pulmonar (JAIN et al., 2004; YOUNG et al., 1984).

Em 1984, Young et al. (YOUNG et al., 1984) mostraram em um estudo com 26 pacientes imunossuprimidos e com infiltrados pulmonares, alto índice diagnóstico (93%) do LBA.

A broncoscopia com LBA apresenta boa sensibilidade para o diagnóstico de infecções virais, como *Cytomegalovirus*, e na infecção pulmonar por *Pneumocystis jiroveci* (SHORR et al, 2004).

Em relação às infecções fúngicas, o grande desafio é a diferenciação entre infecção invasiva e colonização.

Culturas positivas de *Aspergillus* em material obtido das vias aéreas de pacientes imunossuprimidos são fortemente sugestiva de aspergilose pulmonar invasiva e a terapêutica anti-fúngica deve ser iniciada (ASCIOGLU et al., 2002; SOUZA, 2006).

Ainda mais desafiador é o diagnóstico de infecção invasiva por espécies de *Candida*, em função da baixa especificidade na diferenciação de infecção invasiva, colonização ou contaminação das amostras obtidas por LBA. Nos pacientes imunossuprimidos, quando há um grande número de organismos identificados ao exame direto, ou na presença de hemoculturas seriadas positivas, a probabilidade de infecção é maior. Porém, o diagnóstico definitivo de candidíase pulmonar invasiva só é estabelecido com confirmação anátomo-patológica com demonstração de *Candida spp.* em espécies de biópsia ou na evidência histológica de invasão (ASCIOGLU et al., 2002; SOUZA, 2006).

Além de ser um método rápido e pouco invasivo, estudos mostraram que o LBA também é bastante seguro. No trabalho de Young et al. (YOUNG et al., 1984), não houve complicações nos

26 exames realizados. Já em um estudo com 104 pacientes, desenvolvido em Cleveland (JAIN et al., 2004), foram descritas complicações em 13,6% dos pacientes, sendo que hemorragias de pequena monta constituíram-se na principal delas.

#### **2.12.2.2 Biópsia pulmonar**

A biópsia pulmonar ainda é considerada o exame “padrão-ouro” no diagnóstico definitivo de infiltrados pulmonares em pacientes imunossuprimidos, pois permite uma avaliação patológica e microbiológica satisfatória (SHORR et al., 2004). Porém, o risco de complicações é maior, com índices de até 31% (JAIN et al., 2004).



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar as contribuições da tomografia computadorizada, com técnica de alta resolução para o estudo de alterações pulmonares, sugestivas de processo infeccioso, em pacientes neutropênicos com febre há menos de 72 horas e exame radiológico convencional de tórax normal no serviço de Oncologia e Radiologia da Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar os padrões de imagens nos exames tomográficos de alta resolução.
- Avaliar a concordância entre três examinadores experientes e independentes.
- Analisar os pacientes neutropênicos, conforme as características oncológicas, entre neoplasia hematológica e não-hematológica, com e sem controle e em relação ao grupo de quimioterápicos.
- Descrever as características clínicas em reação à presença de sintomatologia respiratória, duração da febre e de neutropenia antes da TCAR e presença de mucosite.
- Avaliar possíveis fatores, relacionados com as alterações tomográficas, em pacientes oncológicos neutropênicos febris.



## **4.0 METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho do estudo**

Estudo observacional e transversal, com inclusão de casos no período de abril de 2006 a abril de 2007.

### **4.2 Critérios de inclusão**

- Idade: Idade maior ou igual a 18 anos e menor ou igual a 75 anos. Foram incluídos todos os pacientes com idade maior que ou igual a 18 anos e menor que ou igual a 75 anos, neutropênicos e febris há menos de 72 horas.
- Neutropenia: Granulócitos  $< 500/\text{mm}^3$  ou entre 501 a  $999 \text{ mm}^3$ , com perspectiva de queda nas próximas 48 horas, induzido por quimioterápicos.
- Febre: Temperatura axilar maior ou igual a  $38^{\circ}\text{C}$  há menos de 72 horas.
- Exame radiológico convencional de tórax: Exame radiológico de tórax em ortostatismo em pósterio-anterior e perfil considerado normal.

### **4.3 Critérios de exclusão**

- Foram excluídos os pacientes que não concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **4.4 Métodos**

A população do estudo foi selecionada no período de abril de 2006 e abril de 2007, sendo incluídos pacientes com relato de febre há menos de 72 horas, confirmada à admissão; diagnóstico de neutropenia confirmado com exames hematológicos na ocasião da admissão e história de uso de quimioterápicos. Com esses critérios, o paciente era submetido a exame radiológico convencional

de tórax, realizado em ortotatismo nas incidências pósterio-anterior e perfil. Caso o exame radiológico fosse considerado normal, tomografia computadorizada de alta resolução era realizada até no máximo 24 horas após o mesmo.

Os exames de tomografia computadorizada de alta resolução foram obtidos em dois tipos de aparelhos tomográficos (Toshiba XVision EX, Toshiba Medical Systems, Tóquio, Japão ou GE Sytec 3000, General Electric Medical Systems, Wisconsin, EUA). Todos os exames foram realizados por um mesmo médico, o qual foi responsável pela adequada técnica. Em todos os exames, os protocolos foram iguais, com imagens obtidas na posição supina, em inspiração máxima, usando colimação de 01 ou 02 mm e intervalos de 10 mm, incluindo toda a extensão dos pulmões. As imagens foram fotografadas para demonstração do parênquima pulmonar (largura de 1200 UH; nível de - 750 UH) e para partes moles do mediastino (largura, 400 UH; nível de 45 UH). Os exames foram disponíveis em filmes para todos os pacientes.

Os exames foram analisados por três radiologistas experientes (mínimo de 15 anos de experiência), de forma independente e baseada em critérios pré-estabelecidos, sendo os resultados registrados em um protocolo padrão (anexo C). Nos casos de discordância, os achados foram estabelecidos por consenso.

Os exames foram avaliados em relação à presença de achados sugestivos de infecção no paciente imunossuprimido (BROWN et al., 1994; FRANQUET 2004; HEUSSEL et al., 1999; MULLER et al., 2007): Consolidação, opacidades em vidro-fosco, nódulos, padrão de árvore em brotamento e sinal do halo. A definição de cada um destes achados baseou-se no Consenso Brasileiro sobre a Terminologia dos Descritores de Tomografia Computadorizada de Tórax (SILVA et al., 2005).

Informações adicionais foram obtidas e incluíram: sexo, idade e data de nascimento, doença de base, sinais e sintomas respiratórios, neoplasia com ou sem controle, uso de medicação imunossupressora, duração da febre antes da TCAR, duração da neutropenia antes da TCAR e média das três primeiras contagens leucocitárias à internação.

Os dados clínicos e de imagens foram compilados em um banco de dados do Excel 2003®(Microsoft Corporation, Estados Unidos). Os dados foram exportados para o programa

SPSS, versão 12 e SPSS 11.5, Answertree 3.0 (STATCON, Witzhausen, Alemanha) para análise estatística.

## **4.5 Análise estatística**

### **4.5.1 Estatística descritiva**

Inicialmente, foi feita uma análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo. Para as variáveis nominais ou categóricas, foram feitas tabelas de distribuição de frequência, já para as variáveis contínuas como “idade” e “tempo de internação” foram utilizadas medidas de tendência central e variabilidade.

A análise de concordância entre os exames tomográficos foi realizada através do coeficiente de Kappa (COHEN, 1960) que avalia a concordância entre os observadores através de análise pareada, comparando a proporção de concordância entre os observadores com a concordância devido ao acaso. Utilizou-se, para estratificação e interpretação, o modelo proposto por Landis et al. (LANDIS et al., 1977).

### **4.5.2 Estatística analítica**

A variável resposta considerada neste estudo foi a ocorrência de alterações tomográficas sugestivas de processo infeccioso e buscaram-se os fatores associados a este resultado.

Realizou-se inicialmente uma análise univariada.

As variáveis categóricas foram analisadas através do teste exato de Fisher, que é apropriado quando são utilizadas amostras com pequenas frequências. Para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, em função do caráter assimétrico das variáveis testadas. Para avaliação do teste, foi estabelecido no nosso estudo um nível de significância de 5% (0,05), sendo considerado estatisticamente significativo, quando o valor de  $p$  (probabilidade de significância) for inferior a 0,05.

Posteriormente, foi realizada uma análise multivariada por meio de árvore de decisão utilizando o algoritmo CART (*Classification and Regression Tree* - árvore de classificação e regressão). O CART é um algoritmo incluído no pacote estatístico Answertree, que é um sub-pacote do software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Ele se fundamenta em regras de classificação baseadas em árvore de decisão, permitindo a identificação de subgrupos homogêneos de pacientes pela comparação sistemática de suas características, visando estabelecer relação entre as variáveis explicativas e uma única variável resposta. O modelo é ajustado, através de sucessivas divisões no conjunto de dados, com o objetivo de tornar os subconjuntos cada vez mais homogêneos em relação à variável resposta. O processo de divisão repete-se até que nenhuma das variáveis selecionadas mostre influência significativa na divisão ou quando o tamanho do subconjunto for muito pequeno (BREIMAN et al., 1984).

Na análise pelo algoritmo CART, o critério de exclusão das variáveis do modelo é uma medida denominada *improvement*, que avalia o grau de “impurezas” que foram eliminadas do modelo, com acréscimo de novas variáveis. Quanto maior o valor do *improvement*, maior a importância da variável na classificação, e conseqüentemente, mais homogêneos serão os novos nós. Nesta análise, foi utilizado como critério de parada um *improvement* mínimo de 0,01.

O ajuste do modelo final foi avaliado por meio da estimativa de risco, que identifica os casos que foram incorretamente classificados. A estimativa de risco indica em que medida a árvore prediz corretamente os resultados, comparando a diferença entre o valor ajustado, estimado pelo método e o valor real observado na amostra (BREIMAN et al., 1984).

#### **4.6 Considerações éticas**

O estudo foi aprovado na câmara departamental (Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG), nos Comitês de Ética em Pesquisa da UFMG (ANEXO A) e do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte e todos os pacientes incluídos no estudo estavam de acordo com os termos de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B).

Os pacientes não receberam nenhum tipo de compensação financeira por sua participação. Foram obedecidos os princípios enunciados na declaração de Helsinki e na resolução 196/96 do conselho nacional de saúde.

O estudo teve caráter observacional; portanto, não se realizou intervenção e os pacientes receberam tratamento, conforme o protocolo de neutropenia adotado pelo Hospital Santa Casa de Belo Horizonte.

#### **4.7 Normas de redação e estilo**

Para redação do trabalho empregaram-se, como referências, o Novo Dicionário da Língua Portuguesa de Aurélio Buarque de Holanda Ferreira, o Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa e o Manual de Redação e Estilo de “O Estado de São Paulo”.

#### **4.8 Pesquisa e normalização bibliográfica**

Realizou-se pesquisa e normalização bibliográfica a partir de consulta à base de dados da Bireme, Lilacs e Medline, disponíveis na internet e utilizando-se a busca a partir de palavras chaves. Foram pesquisados artigos relevantes na área de interesse. Outros dados foram obtidos em livros especializados, teses e livros de resumo de eventos científicos. Seguiram-se as normas de citações em documentos (NBR 10520:2002) e referências (NBR 6023:2002) da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).



## 5 RESULTADOS

### 5.1 Caracterização da amostra

Foram analisados 31 episódios de neutropenia febril de 26 pacientes, sendo 18 do sexo feminino (58%) e 13 do sexo masculino (42%), com idades variando entre 18 e 75 anos, sendo a idade média de 34,5 anos (desvio/padrão = 16,0) e mediana de 29 anos. A idade foi estratificada nos intervalos descritos na tabela 1.

TABELA 1 – Distribuição - por faixa etária - de 31 episódios de neutropenia febril. Serviço de Oncologia e Radiologia, Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, 2007.

<b>Faixas etárias</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
10 a 20 anos	7	23
20 a 30 anos	10	32
30 a 40 anos	2	6,5
40 a 50 anos	6	19
50 a 60 anos	4	13
60 ou Mais	2	6,5
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>
<b>n número de dados válidos</b>		

As tabelas 2 e 3 mostram as características clínicas e laboratoriais. Todos os episódios apresentaram imunossupressão secundária aos quimioterápicos, sendo que 23 episódios (74%) eram portadores de neoplasias hematológicas (leucemias e linfomas). Quanto ao estágio, as neoplasias encontram-se divididas em com e sem controle, de acordo com os critérios de Talcott (TALCOTT et al., 1988), considerando-se doenças neoplásicas sem controle os tumores recidivados, em evolução, refratários ao tratamento ou tratados recentemente. Os esquemas quimioterápicos foram divididos em 3 grupos, de acordo com sua finalidade: quimioterápicos usados para pacientes já com neoplasia em remissão (grupo “remissão”), quimioterápicos usados para induzir uma remissão tumoral (grupo “indução”) e outros esquemas (grupo “outros”).

Quanto ao quadro clínico, em 26 episódios (84%) não havia nenhuma sintomatologia respiratória ou alteração ao exame físico, adotando-se como definição de sintomas a presença de

tosse ou expectoração e como de sinais respiratórios a presença de estertores pulmonares à ausculta pulmonar, como roncos e crepitações.

Em 12 pacientes (39%), havia mucosite em algum grau. Todos pacientes apresentavam febre há menos de 72 horas, com uma mediana de 48 horas (mínimo de 24 e máximo de 72 horas). Em relação à duração da neutropenia antes do exame tomográfico, os pacientes apresentavam até 14 dias de neutropenia, com mediana de 2 dias e mínimo de 1 dia.

Em relação ao nadir da neutropenia, considerou-se apenas a média das três primeiras contagens leucocitárias. Consideraram-se leucócitos e não neutrófilos, porque contagens leucocitárias muito baixas impossibilitavam a diferenciação dos neutrófilos na maioria dos casos. A mediana das contagens leucocitárias foi de 730 por mm<sup>3</sup>, com mínimo de 100 e máximo de 2300.

TABELA 2 - Estatísticas descritivas das variáveis categóricas estudadas (n=31). Serviço de Oncologia e Radiologia, Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, 2007.

	Frequência	Percentual
<b>Sintomas/sinais Respiratórios</b>		
Não	26	84
Sim	5	16
<b>Neoplasia Hematológica (leucemia, linfomas, mieloma)</b>		
Não	8	26
Sim	23	74
<b>Neoplasia sem controle (neoplasia recidivante, tratamento recente, refratário ou em evolução)</b>		
Não	18	58
Sim	13	42
<b>Mucosite</b>		
Não	19	61
Sim	12	39
<b>Quimioterápicos</b>		
I – remissão	15	48
II – indução	6	20
III – outros	10	32
<b>Total</b>	<b>n= 31</b>	

TABELA 3 - Estatísticas descritivas das variáveis contínuas estudadas (n=31). Serviço de Oncologia e Radiologia, Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, 2007.

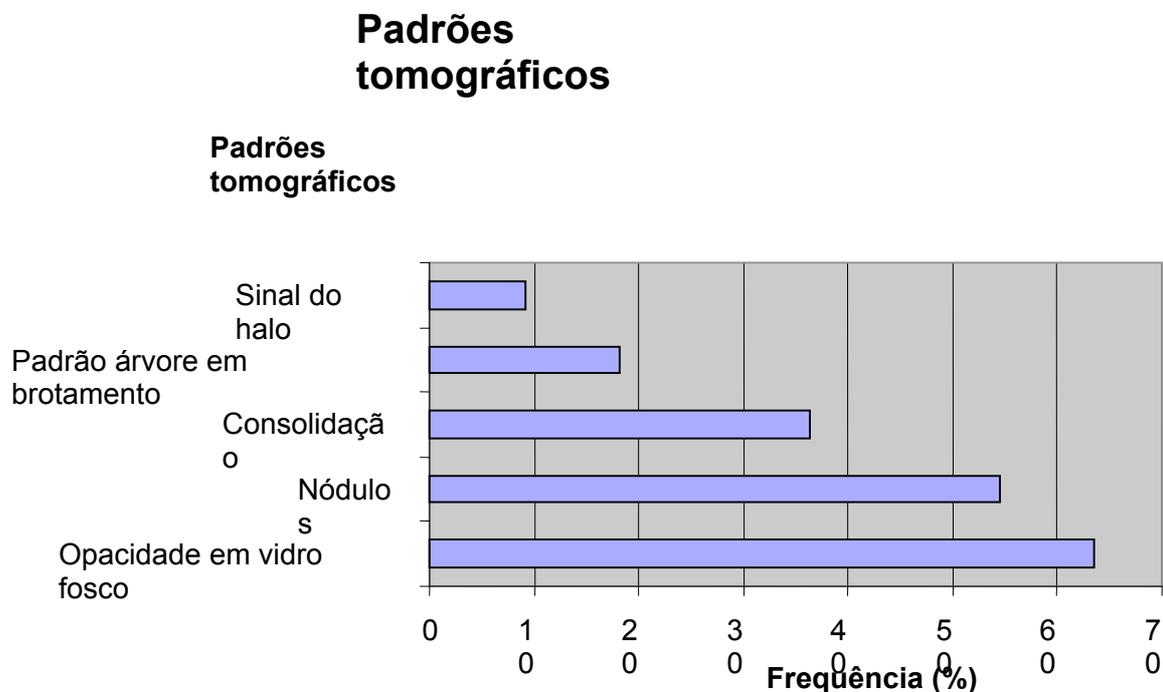
Estatísticas	Duração febre antes TCAR (horas)	Duração neutropenia antes TCAR (dias)	Primeiras contagens leucocitárias (mm <sup>3</sup> )
Média	43	3	769
Mediana	48	2	730
Desvio padrão	18	3	475
Mínimo	24	1	100
Máximo	72	14	2300

Legenda: TCAR, tomografia computadorizada de alta resolução.

## 5.2 Achados da tomografia computadorizada de alta resolução

A análise das tomografias computadorizadas de alta resolução dos 31 episódios de neutropenia mostrou que em 11 episódios (35%) havia alterações tomográficas sugestivas de processo infeccioso, com os seguintes padrões radiológicos, após decisão em consenso entre os 3 examinadores (FIGURA 1): opacidade em vidro-fosco em 7 episódios (63%), nódulos em 6 (54%), consolidação em 4 (36%), padrão de árvore em brotamento em 2 (18%) e sinal do halo em 1 (9%).

FIGURA 1 - Distribuição dos padrões tomográficos. Serviço de Oncologia e Radiologia, Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, 2007.



#### 5.2.1 Opacidade em vidro fosco

Opacidade em vidro fosco foi vista em 7 dos 11 episódios (63%), sendo o achado tomográfico mais freqüente. Na maioria dos episódios, a opacidade em vidro-fosco foi vista unilateralmente (4 de 7, 57%) e predominando nas regiões centrais (4 de 7, 57%). Em 3 episódios observaram-se opacidades nos terços inferiores dos pulmões.

Exemplificando o achado tomográfico típico de opacidade em vidro fosco, citamos um paciente do estudo: paciente masculino de 52 anos, neutropênico e febril há 48 horas, após QT para leucemia linfóide aguda, em remissão, com citarabina-C e daunorubicina. Exame radiológico convencional de tórax sem alterações (FIGURA 2). TCAR, realizada no mesmo dia, mostrou opacidades em vidro-fosco bilateralmente, com predomínio em regiões centrais (FIGURA 3). O Diagnóstico foi realizado através da presença de macrófago alveolar positivo para *Cytomegalovirus*, identificado por anticorpo monoclonal, no material do LBA (FIGURA 4 - Laboratório Micra 500x).



FIGURA 02 – Telerradiografia de tórax em pósterio-anterior, paciente masculino, 52 anos, neutropênico febril há 48 horas. Exame normal.

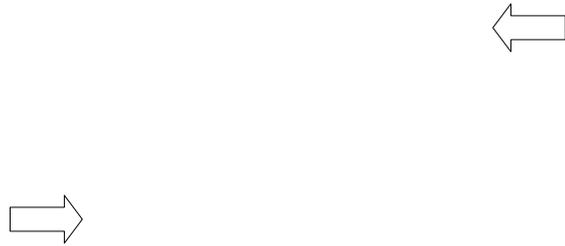


FIGURA 03 - Tomografia computadorizada de alta resolução, paciente masculino, 52 anos, neutropênico febril há 48 horas e radiografia simples de tórax normal (Figura 02). Opacidade em vidro fosco (setas).

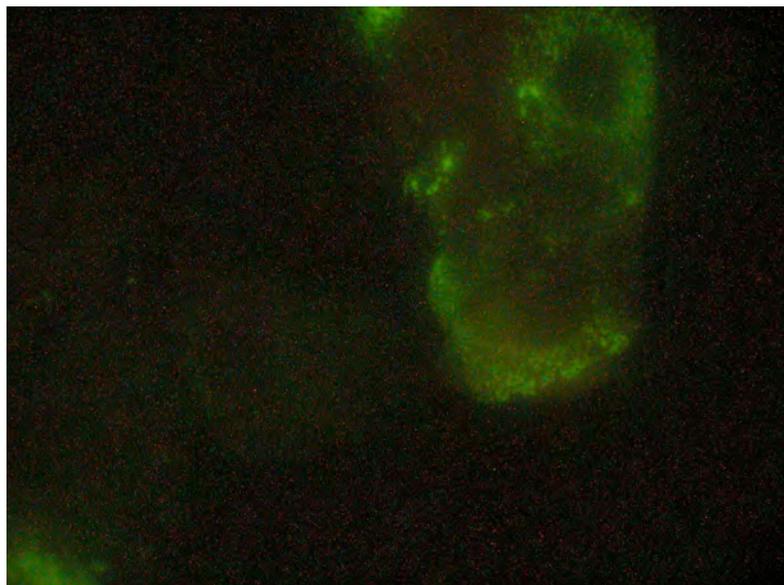


FIGURA 04 - Macrófago alveolar positivo para Cytomegalovírus identificado por anticorpo monoclonal no material de LBA (Laboratório Micra – 2500 x)

### 5.2.2 Nódulos e padrão de árvore em brotamento

Os nódulos foram vistos em 6 dos 11 episódios (54%), e apresentaram distribuição centrolobular em todos os 6 episódios (100%). Em 2 casos, estavam presentes associados com o padrão de árvore em brotamento.

Quanto ao tamanho, nódulos menores que 10 mm em diâmetro foram vistos em 5 dos 6 episódios (83%). Nódulos iguais ou maiores que 10 mm foram vistos em 2 episódios (33%). Na maioria dos pacientes, nódulos foram vistos em ambos os pulmões (4 de 7, 57%). Em 3 pacientes os nódulos envolveram predominantemente os 1/3 superiores e em outros 3 pacientes predominantemente os terços inferiores.

Os padrões tomográficos de nódulos centrolobulares e árvore em brotamento foi encontrado em um paciente masculino, 51 anos, neutropênico após quimioterapia para linfoma de Burkitt e febril há 24 horas. TCAR demonstra nódulos maiores que 10 mm (setas) centrolobulares, alguns deles com o padrão de árvore em brotamento (seta curva) nos terços inferiores dos pulmões (FIGURA 5). Corte ao nível superior ao da figura 1 (FIGURA 6), mostrando áreas de consolidações

focais (seta) e um nódulo circundado por um halo de vidro-fosco – sinal do halo (seta curva). Diagnóstico de infecção por *Pneumocystis jiroveci* foi obtido por pesquisa de anticorpo monoclonal no material do LBA (FIGURA 7 - Laboratório Micra 1500x).

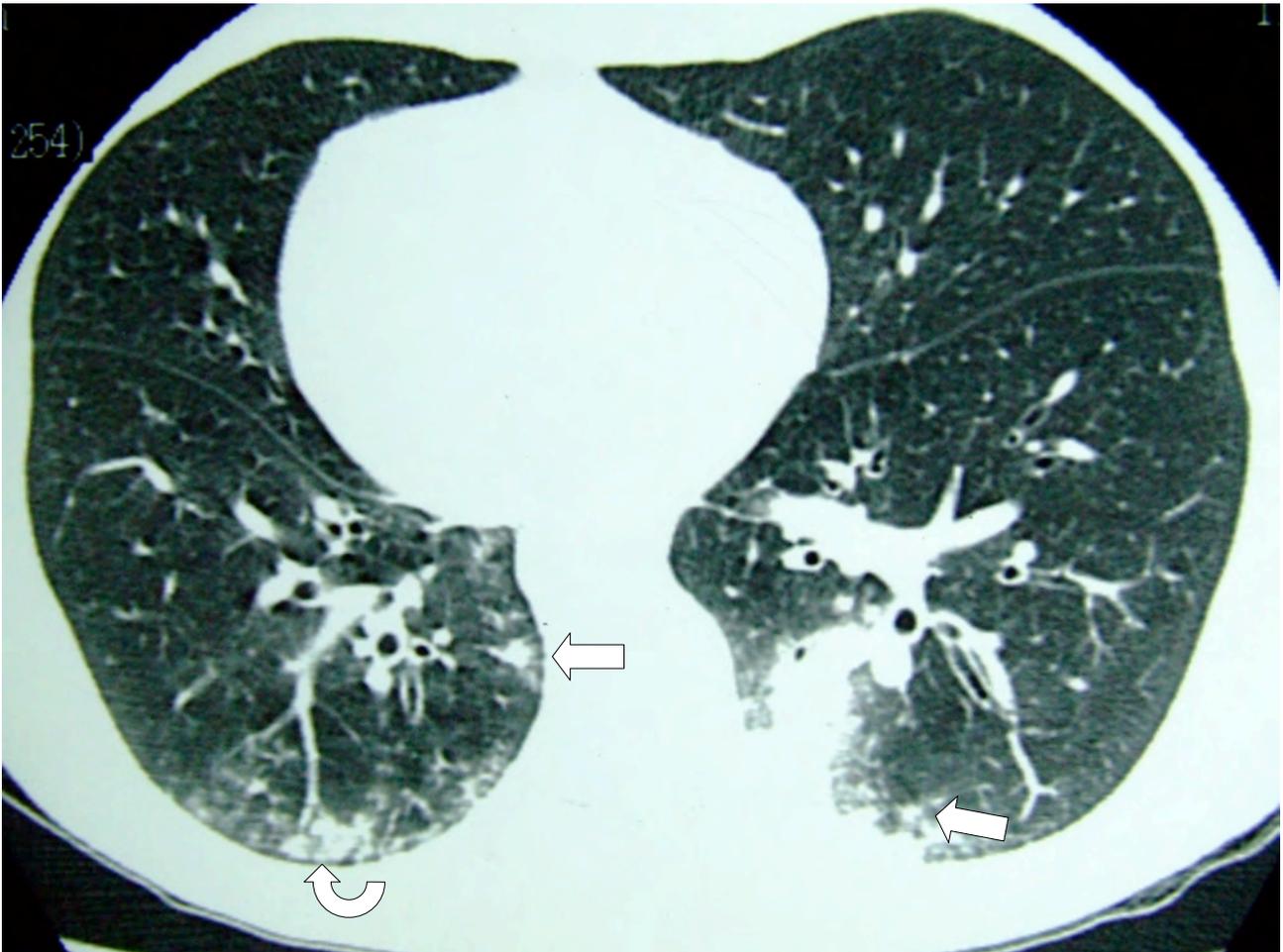


FIGURA 05 - Tomografia computadorizada de alta resolução, paciente masculino, 51 anos, neutropênico febril há 24 horas. Radiografia simples de tórax normal. Nódulos centro lobulares (setas) e padrão de árvore em brotamento (seta curva).



FIGURA 06 - Tomografia computadorizada de alta resolução, paciente masculino, 51 anos, neutropênico e febril há 24 horas. Área de consolidação focal (seta) e sinal do halo (seta curva)

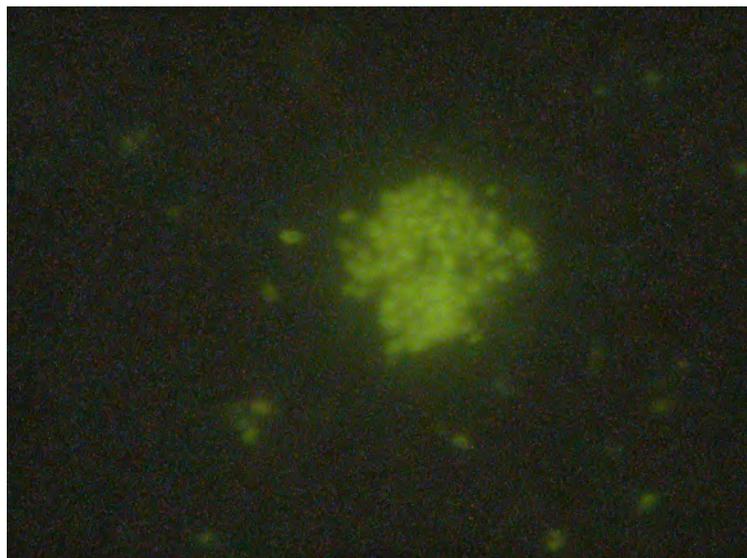


FIGURA 07 - Pesquisa monoclonal positiva para *Pneumocystis Jiroveci* (Laboratório Micra – 1500x).

### 5.2.3 Consolidação

Consolidação foi vista em 4 dos 11 episódios (36%). Todas as consolidações foram subsegmentares, com distribuição central em 3 casos (75 %) e com predomínio nos terços inferiores (3 de 4, 75 %).

Para exemplificar o achado de consolidação, exemplificamos com paciente feminino de 19 anos, neutropênico há 2 dias em função de QT para leucemia mielóide aguda com citarabina-C e daunorubicina, febril há 24 horas. Radiografia simples do tórax sem alterações (FIGURA 8). A TCAR (FIGURA 9) revela consolidação focal subsegmentar localizada no terço inferior esquerdo (seta). Houve melhora da febre após iniciar vancomicina. Hemocultura com crescimento de estafilococos coagulase negativos.

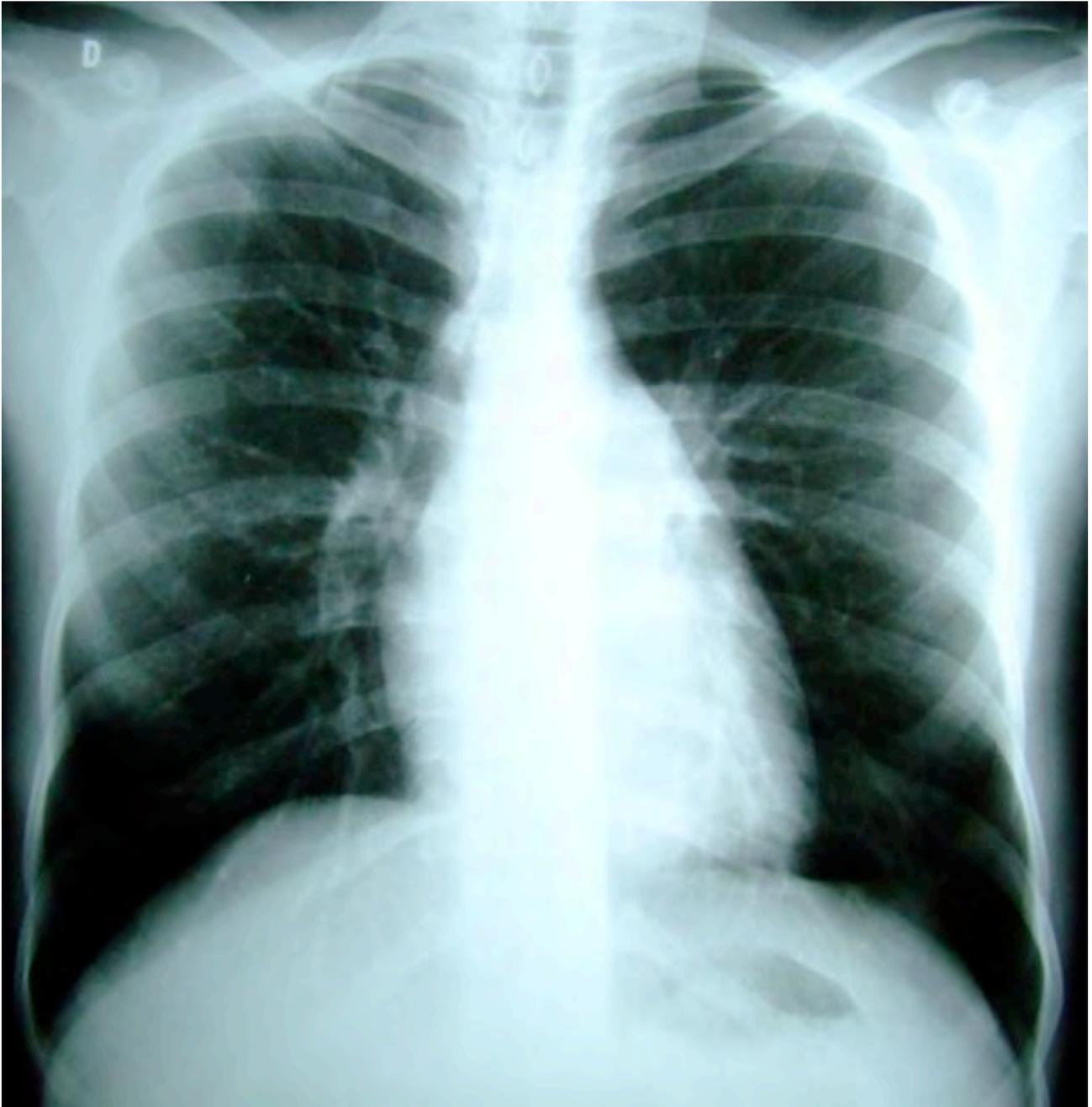


FIGURA 08 - Telerradiografia de tórax em pósterio-anterior, paciente feminino, 19 anos, neutropênico e febril há 24 horas. Exame normal.



FIGURA 09 - Tomografia computadorizada de alta resolução, paciente feminino, 19 anos, neutropênico e febril há 24 horas. Radiografia simples de tórax normal (Figura 08).  
Consolidação focal (seta).

### **5.3 Análises dos fatores preditivos para a ocorrência da variável resposta**

Para avaliar os fatores associados à presença de alterações tomográficas nos episódios de neutropenia febril, utilizou-se a análise univariada, seguida da análise multivariada por árvore de decisão, através do algoritmo CART.

#### **5.3.1 Análise univariada**

Para a análise univariada dos fatores associados com a ocorrência de alterações tomográficas, utilizou-se inicialmente, para as variáveis categóricas, o teste exato de Fisher, apropriado para comparação de proporções, quando são utilizadas amostras com pequenas frequências.

De acordo com a tabela 4, os pacientes, com maiores percentuais de alterações tomográficas, foram aqueles que apresentaram sintomas respiratórios, neoplasias hematológicas, apresentaram neoplasias com controle, não apresentaram mucosite e já estavam com doença em remissão na ocasião do uso da quimioterapia. Entretanto, houve diferença estatisticamente significativa apenas para a variável mucosite (valores de  $p < 0,05$ ). Percebe-se que entre os pacientes sem mucosite, a prevalência de alterações tomográficas foi de 53% e entre os pacientes com mucosite nenhum apresentou alteração tomográfica.

TABELA 4 - Comparação das alterações tomográficas por variáveis categóricas. Serviço de Oncologia e Radiologia, Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, 2007.

	Alterações tomográficas		Valor-p
	Não	Sim	
<b>Sintomas/sinais Respiratórios</b>			
Não	18 69%	8 31%	0,317*
Sim	2 40%	3 60%	
<b>Neoplasia Hematológica (leucemia, linfomas, mieloma)</b>			
Não	6 75%	2 25%	0,676*
Sim	14 61%	9 39%	
<b>Neoplasia sem controle (neoplasia recidivante, tratamento recente, refratário ou em evolução)</b>			
Não	11 61%	7 39%	0,718*
Sim	9 69%	4 31%	
<b>Mucosite</b>			
Não	8 42%	11 58%	<b>0,001*</b>
Sim	12 100%	0 ,0%	
<b>Quimioterápicos</b>			
I – Remissão	8 53%	7 47%	0,126*
II – Indução	6 100%	0 ,0%	
III – Outros	6 60%	4 40%	

\*Teste exato de Fisher

Para verificar diferenças entre os dois grupos, quando se considerou variável contínua, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Optou-se por utilizar testes não paramétricos, devido ao caráter assimétrico das variáveis testadas.

A tabela 5 mostra que a mediana de idade foi mais elevada no grupo sem alteração tomográfica. Já as medianas de duração da neutropenia antes da TC e primeiras contagens leucocitárias foram mais elevadas no grupo com alteração tomográfica. Entretanto, em nenhum dos

casos houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com e sem alterações tomográficas (valores  $p > 0,05$ ).

TABELA 5 - Comparação das alterações tomográficas por variáveis contínuas estudadas. Serviço de Oncologia e Radiologia, Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, 2007.

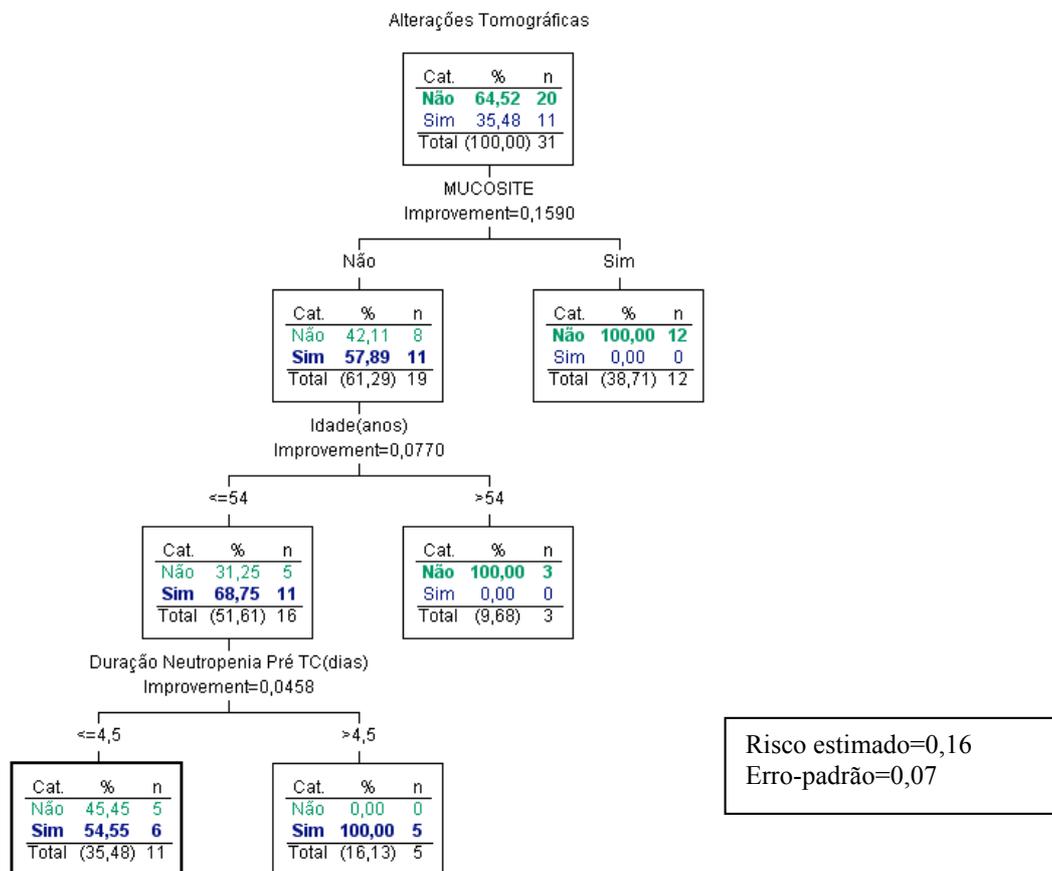
Alteração tomográfica	Estatísticas	Idade (anos)	Duração febre antes TCAR (horas)	Duração neutropenia antes TCAR (dias)	Primeiras contagens leucocitárias
Não	Média	36	43	3	798
	Mediana	31	48	2	725
	DP	17	18	3	531
	Mínimo	18	24	1	200
	Máximo	75	72	14	2300
Sim	Média	32	41	4	716
	Mediana	27	48	4	730
	DP	14	19	3	372
	Mínimo	19	24	1	100
	Máximo	52	72	7	1260
	Valor-p*	0,901	0,790	0,471	0,967

\*Teste Mann-Whitney DP=desvio-padrão

Legenda: TCAR, tomografia computadorizada de alta resolução.

### 5.3.2 Análise multivariada

Para a análise multivariada, optou-se por um método mais descritivo e menos parcimonioso, por meio de árvore de decisão utilizando o algoritmo CART (Figura 4).



Fonte: Serviço de Oncologia e Radiologia da Santa Casa de Belo Horizonte, 2007.

FIGURA 10 - Árvore de decisão (algoritmo CART) tendo como variável resposta a presença de alterações tomográficas (Cat.). Serviço de Oncologia e Radiologia, Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, 2007.

A figura 10 mostra que as variáveis que se mostraram associadas às alterações tomográficas foram: mucosite, idade e duração da neutropenia antes do exame tomográfico. Dentre essas, a mais importante para prever a ocorrência de alteração tomográfica foi a mucosite, pois todos os pacientes que apresentaram mucosite não tiveram alteração tomográfica.

Os pacientes sem mucosite e com idade de mais de 54 anos não apresentaram alteração tomográfica em 100% dos casos. Os pacientes com 54 anos ou menos e duração da neutropenia maior que 4,5 dias tiveram alterações tomográficas em 100% dos casos. Ainda, os pacientes que não apresentaram mucosite, tinham idade de 54 anos ou menos, duração da neutropenia de 4,5 dias ou menos têm uma probabilidade de 54% de apresentar alteração tomográfica.

Deve-se ressaltar ainda, que a árvore apresentou um bom ajuste, com risco de classificação incorreta de 16% o que indica que o modelo classificou corretamente 84% dos casos.

### 5.3.3 Análise da concordância interobservador

Para avaliar a concordância entre os 3 observadores, utilizou-se do coeficiente de Kappa, utilizando-se para estratificação e interpretação, o modelo proposto por Landis (TABELA 6).

TABELA 6: Critérios de concordância definidos para interpretação do coeficiente Kappa. Fonte: Adaptação de Landis (1977).

<b>Coeficiente de Kappa</b>	<b>Grau de concordância</b>
0,00	Não há
0,00 – 0,40	Fraca
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Substancial
0,81 – 1,00	Quase perfeito

TABELA 7: Comparação entre observadores, quanto a cada alteração radiológica. Serviço de Oncologia e Radiologia, Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, 2007.

Alteração	Kappa (valor p)		
	Observadores 1 e 2	Observadores 1 e 3	Observadores 2 e 3
Consolidação	0,4 (0,012)	0,6 (<0,001)	0,4 (0,012)
Opacidade em vidro fosco	0,8 (<0,001)	0,9 (<0,001)	0,7 (<0,001)
Opacidade nodular	0,8 (<0,001)	0,8 (<0,001)	0,8 (<0,001)
Árvore em brotamento	0,5 (0,003)	*	*
Sinal de halo	1,00 (<0,001)	0,04 (0,789)	0,04 (0,789)

\*Não é possível calcular a concordância devido à existência de duas caselas nulas.

A tabela 7 mostra que não houve uma concordância significativa apenas para a alteração sinal do halo entre os observados 1 e 3; 2 e 3.

De acordo com os critérios definidos por Landis, para a alteração consolidação houve uma concordância moderada entre os observadores 1 e 2; 2 e 3 e concordância substancial entre os observadores 1 e 3. Para a alteração opacidade em vidro fosco a concordância foi substancial entre os observadores 1 e 2; 2 e 3 e quase perfeita para os observadores 1 e 3. Já na alteração opacidade nodular todas as comparações podem ser classificadas como concordância substancial. Já a alteração árvore em brotamento apresentou concordância moderada (observadores 1 e 2).



## 6 DISCUSSÃO

Avaliou-se a contribuição da tomografia com técnica de alta resolução para o estudo de alterações pulmonares sugestivas de processo infeccioso, em pacientes neutropênicos e febris há menos de três dias (72 horas) e com exame radiológico convencional de tórax normal. Poucos estudos descrevem os achados da TCAR em pacientes neutropênicos febris com exame radiológico simples de tórax considerado normal (HEUSSEL et al., 1997; HEUSSEL et al., 1999). No entanto, não há estudos em paciente febris há menos de 72 horas e com amostragem de paciente pós-quimioterapia.

O trabalho envolveu coleta transversal e observacional, em período pré-estabelecido de 365 dias (01 ano). Dois estudos semelhantes (HEUSSEL et al., 1997; HEUSSEL et al., 1999) abordaram pacientes febris há mais de 48 horas (mediana = 9 dias) e pacientes neutropênicos por quimioterapia e pós-transplantados. Nosso estudo incluiu pacientes com febre há menos de 72 horas (mediana = 48 horas) e apenas pacientes neutropênicos por quimioterapia.

Todos os pacientes foram selecionados na mesma instituição, os exames tomográficos foram realizados por um mesmo examinador, sendo utilizado o mesmo protocolo. Os exames tomográficos ocorreram em um intervalo máximo de 24 horas do exame radiológico convencional de tórax. A análise foi realizada por 3 examinadores experientes (mínimo 15 anos de experiência), de diferentes instituições e baseados em critérios pré-estabelecidos, com as decisões tomadas em consenso.

A análise dos dados do estudo demonstrou que em 35% dos casos em que o exame radiológico de tórax estava normal, existiam alterações tomográficas sugestivas de processo infeccioso. Comparado aos estudos de Heussel (HEUSSEL et al., 1997; HEUSSEL et al., 1999), que demonstraram alterações tomográficas em 48% e em 60% dos casos, nossa casuística revelou menor frequência. Essa discrepância entre os estudos está provavelmente relacionado a maior precocidade na realização do exame tomográfico em nosso estudo em relação a evolução temporal da febre (mediana = 2 dias vs. mediana = 9 dias) e também pela diferença na amostragem – os trabalhos de Heussel envolvem pacientes neutropênicos por quimioterapia e pós-transplantados – ao invés de apenas pacientes neutropênicos pós quimioterapia, como no nosso trabalho. Esses resultados demonstram alto índice de falso-negativos nos exames radiográficos convencionais de

tórax. Essa baixa sensibilidade justifica a necessidade de considerar outro método de imagem que sirva como *screening*.

É interessante observar, através dos dados obtidos através da análise univariada pelo teste exato de Fisher, que, considerando apenas os pacientes sem mucosite, 58% dos mesmos apresentaram alterações à TCAR e nenhum paciente com mucosite apresentou estas alterações. Ou seja, provavelmente pacientes com mucosite apresentam febre secundariamente a outro fator, porém, não foram encontrados, na literatura, estudos correlacionando a ausência de mucosite com a presença de alterações tomográficas sugestivas de infecção.

Na nossa casuística, 39% dos pacientes apresentaram mucosite. Estes achados estão de acordo com a literatura. Elting et al (ELTING et al., 2003), encontraram mucosite em 37% dos pacientes. Outra revisão literária (PICO et al., 1998) relata que algum grau de mucosite ocorre em 40% dos casos.

Estudo retrospectivo, caso-controle, realizado em Boston (RUESCHER et al., 1998) com pacientes pós-transplantados de medula óssea, 24 pacientes do grupo “caso” apresentaram bacteremia por *Streptococcus*  $\alpha$ -hemolítico e 45 pacientes do grupo “controle” apresentaram hemoculturas negativas. Dos 24 pacientes com bacteremia, 15 (62%) apresentaram mucosite, comparado com 16 (36%) do grupo controle ( $p < 0,05$ ), apresentando, portanto três vezes mais chance de bacteremia por *Streptococcus*  $\alpha$ -hemolítico (odds ratio = 3,02).

Mais recentemente, em estudo retrospectivo com amostra randomizada de 599 pacientes, Elting et al (ELTING et al., 2003) avaliaram o impacto clínico da mucosite em pacientes submetidos a quimioterapia. Episódios de infecção foram significativamente mais comuns durante os ciclos com mucosite do que ciclos sem mucosite (73% vs. 36%;  $p < 0,0001$ ), isto é, duas vezes mais associado com quadros infecciosos (odds ratio = 2,4).

Estudo desenvolvido em Nijmegen (BLIJLEVENS et al., 2005) e outras publicações literárias (SONIS et al., 2004; PICO et al., 1998) relatam que a própria mucosite causa liberação de interleucinas (interleucinas 1,6 e 8) e fator de necrose tumoral – alfa, que podem estar associados à resposta inflamatória e febre.

Em relação à presença de sinais e sintomas respiratórios, 60% dos pacientes sintomáticos apresentaram alterações tomográficas, porém não houve uma diferença estatisticamente significativa, pois em 31% dos pacientes assintomáticos houve alterações tomográficas. Justifica o fato do indivíduo apresentar alterações tomográficas pulmonares, sem apresentar sintomatologia, a presença de debilitada resposta inflamatória (HUGHES et al., 2002).

A maioria dos pacientes (74%) apresentou neoplasias hematológicas, pois 19 pacientes (61%) apresentaram leucemias. As neoplasias estavam controladas em 58%, o que refletiu o número elevado de pacientes que usaram quimioterápicos do grupo “remissão” (48%).

O estudo de Gerson et al (GERSON et al., 1984), assim como estudos em pacientes submetidos à TMO (ESCUISSATO et al., 2004; FRANQUET et al., 2005; GASPARETTO et al., 2004) correlacionam a duração da neutropenia com o risco de infecções pulmonares, porém esses achados se confirmaram em períodos de neutropenia prolongada (acima de 30 dias). Nossos achados estão de acordo com os de Heussel et al (HEUSSEL et al., 1999), ambos envolvendo períodos menores de neutropenia, em que a variável não foi estatisticamente significativa.

As opacidades em vidro fosco (63%) e os nódulos (54%) foram os achados tomográficos mais comuns, seguidos das consolidações (36%). Esses resultados estão em consonância com o estudo de Heussel (HEUSSEL et al., 1997), que relatam opacidades em vidro-fosco em 65%, nódulos em 40% e consolidações em 28% dos episódios.

As análises através da TCAR mostraram-se eficazes em definir com precisão os locais onde se encontram as alterações tomográficas sugestivas de infecções. Vários estudos (YOUNG et al., 1984; SHORR et al., 2004; JAIN et al., 2004) relatam a importância dos métodos propedêuticos invasivos, como broncoscopia com LBA e a biópsia pulmonar, em se determinar o agente etiológico específico e, conseqüentemente, diminuindo a mortalidade. Para que esses métodos sejam utilizados com maior precisão, diminuindo os índices de complicações, torna-se necessário que os métodos sejam realizados conjuntamente, o que justifica o uso precoce da tomografia com técnica de alta resolução.

A análise multivariada com algoritmo CART, por ser um método mais descritivo e menos parcimonioso, possibilitou o desenvolvimento de uma regra de decisão direcionada ao indivíduo, com aplicação direta na prática clínica. Na árvore de decisão, ficou demonstrado que a presença de

mucosite é a principal variável que prediz a ausência de alterações pulmonares, fato este já demonstrado na análise univariada pelo teste exato de Fisher. A partir desse ponto, as variáveis que mais se relacionaram com a presença de alterações pulmonares foram a idade menor ou igual a 54 anos e a presença de neutropenia há mais de 4,5 dias.

Houve uma concordância substancial ou quase perfeita para a maioria dos achados tomográficos entre os três examinadores. Esse resultado pode ser explicado pela vasta experiência desses profissionais, que atuam há mais de quinze anos no diagnóstico por imagem. Em relação ao achado árvore em brotamento, como o observador 3 inicialmente não classificou nenhum exame como tal, não foi possível avaliar a concordância deste com os observadores 1 e 2, o que justifica as caselas nulas na tabela 7.

Portando, as análises estatísticas empregadas neste estudo demonstraram a alta prevalência de achados tomográficos suspeitos de infecção na fase precoce da neutropenia febril em pacientes com exames radiológicos de tórax normal, especialmente naqueles que se apresentam sem mucosite.

É importante salientar que os estudos foram baseados apenas em achados suspeitos de infecção de acordo com estudos prévios. Estudos prospectivos que abordem o diagnóstico definitivo das alterações pulmonares, com uso de técnicas invasivas como LBA e biópsia pulmonar, devem ser implementadas.

Apesar dos grandes avanços tecnológicos dos métodos propedêuticos de imagens, escasso são os trabalhos envolvendo tomografia computadorizada de alta resolução na fase precoce de neutropenia febril, embora vastas sejam as referências literárias em antibioticoterapia empírica. Acreditamos que estudos objetivando o diagnóstico específico devem ser estimulados.



## **7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Os pacientes analisados neste estudo são de apenas uma instituição (Santa Casa de Belo Horizonte), o que não reflete necessariamente o perfil do paciente neutropênico febril locorregionalmente.

Uma grande limitação é o tamanho da amostra, além da seleção de episódios ao invés de pacientes, ocasionando uma perda de precisão na inferência estatística, não permitindo conclusões estatísticas definitivas. Porém, o estudo tem uma característica observacional e por se tratar de um estudo piloto em pacientes febris há menos de 72 horas e em pacientes exclusivamente pós-quimioterapia, houve uma limitação em sua amostragem.

A ausência do emprego rotineiro de método invasivo para definir o diagnóstico definitivo, como LBA ou biópsia pulmonar em todos os pacientes com alterações pulmonares, limita uma avaliação mais fidedigna da acurácia do exame e sua correlação anátomo-radiológica.



## 8 CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos no presente estudo, concluímos que a tomografia computadorizada, com técnica de alta resolução, é um importante método em pacientes na fase precoce da neutropenia febril, para diagnosticar padrões tomográficos sugestivos de quadros infecciosos e definir os melhores locais para realização de procedimentos invasivos.

Todos os episódios apresentaram imunossupressão secundária aos quimioterápicos, sendo que 23 episódios (74,2%) eram portadores de neoplasias hematológicas (leucemias e linfomas). Em relação ao estágio da doença neoplásica, 58% apresentavam neoplasias controladas e, portanto, a maioria (48%) utilizou quimioterápicos para manter a doença em remissão. A maioria dos pacientes (61%) não apresentava mucosite e não apresentavam sintomatologia respiratória (84%). Todos os pacientes apresentavam febre há menos de 72 horas, com uma mediana de 48 horas (mínimo de 24 e máximo de 72 horas). Em relação à duração da neutropenia antes do exame tomográfico, os pacientes apresentavam até 14 dias de neutropenia, com mediana de 2 dias e mínimo de 1 dia. Em relação ao nadir da neutropenia, a mediana das contagens leucocitárias foi de 730 por  $\text{mm}^3$ , com mínimo de 100 e máximo de 2300.

Os principais padrões observados, atenuação em vidro fosco, nódulos e consolidações, também foram descritos na literatura como freqüentes em quadros infecciosos, sendo que houve uma substancial concordância entre os observadores para a maioria dos achados. O uso da TCAR mostrou-se eficaz em definir com precisão os locais das alterações pulmonares.

A presença de mucosite foi o único fator preditivo para a ausência de alterações tomográficas.

Devem ser fortemente considerados, para o exame tomográfico, os pacientes sem mucosite, idade menor que 54 anos e com neutropenia há mais de quatro dias e meio.



## **9 PROPOSIÇÕES**

- Realização de estudo multicêntrico e prospectivo, envolvendo o uso de técnica invasiva, objetivando estabelecer um diagnóstico etiológico definitivo para as alterações pulmonares e validar definitivamente a TCAR como método propedêutico de imagem em pacientes neutropênicos febris.
- Avaliar os custos e benefícios acoplados a farmacoeconomia, a fim de determinar-se o real impacto econômico da TCAR no manejo da neutropenia febril.
- Avaliar outras possíveis variáveis, como escalas de risco, relacionadas com as alterações tomográficas, em pacientes neutropênicos febris.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARCHIBALD, S. et al. Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients. **The Pediatric Infection Disease Journal**, Seattle, v.20, n.1, p.5-10, January 2001.
- ASCIOGLU, S. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. **Clinical Infections Diseases**, Bethesda, v.34, n.1, p.7-14, January 2002.
- BARLOON, T.J. et al. High - resolution ultrafast chest ct in the clinical management of febrile bone marrow transplant patients with normal or nonspecific chest roentgenograms. **Chest**, Iona, v.99, n.4, p.928-933, April 1991.
- BODEY, G.P. et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. **Annal of Internal Medicine**, Bethesda, v.64, n.2, p.328-340, February 1966.
- BREIMAN, L. et al. **Classification and regression trees**. California: Wadsworth and Brooks, 1984.358 p.
- BROWN, N.J.; MILLER, R.R.; MULLER, N.L. Acute lung disease in the immunocompromised host: CT and pathologic examination findings. **Radiology**, Vancouver, v.190, n.1, p.247-254, January 1994.
- CAILLOT, D.; COUAILLIER, J.F.; BERNARD, A. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. **Journal of Clinical Oncology**, Bijon, v.19, n.1, p.253-259, January 2001.
- CLARCK, O.A.C. **Fatores estimuladores de colônias para o tratamento de neutropenia febril pós-quimioterapia: revisão sistemática da literatura e metanálise**. 2003. 188f. (Doutorado em Medicina Interna) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Campinas.

- COHEN, J. A coefficient of agreement for nominal scales. **Educational and Psychological Measurement**, v.20, n.1, p.37-46, April 1960.
- COHEN, J.; POWDERLY, W.G. **Infectious Diseases**. 2<sup>nd</sup> ed. London: Elsevier, 2003. 2150 p.
- DONOWITZ, G.R. et al. The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. **Archives of Internal Medicine**, Charlottesville, v.151, p.701-704, April 1991.
- EIBEL, R. et al. Pulmonary abnormalities in immunocompromised patients: comparative detection with parallel acquisition MR imaging and thin-section CT. **Radiology**, Munich, v.241, n.1, p.880-891, December 2006.
- ELTING, L.S. et al. the burdens of cancer therapy – clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer**, Texas, v.98, n.7, p.1531-1539, October 2003.
- ESCUISSATO, D.L. et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high - resolution CT findings in 111 patients. **American Journal of Roentgenology**, v.185, n.3, p.608-615, September 2005.
- ESPARZA, M.F. et al. Aislamientos microbiológicos en patients con neutropenia febril y neoplasias hematológicas. **Revista Espanola Quimioterapia**, Caracas, v.19, n.3, p.247-251, Septiembre 2006.
- FREIFELD, A.G. et al. Clinical practice guidelines in oncology - fever and neutropenia. **National Comprehensive Cancer Network**, Washington, v.1, 2005.
- FEUSNER, J. et al. Use of routine chest radiography in the evaluation of fever in neutropenic pediatric oncology patients. **Journal of Clinical Oncology**, Oakland, v.6, n.11, p.1699-1702, November 1988.
- FRANQUET, T. High-resolution computed tomography (HRCT) of lung infections in non - AIDS immunocompromised patients. **European Radiology**, Barcelona, v.16, n.2, p.707-718, February 2006.
- FRANQUET, T. Respiratory infection in the AIDS and immunocompromised patient. **European Radiology**, Barcelona, v.14, suppl.3, p.E21-E33, March 2004.

- FRANQUET, T. et al. Aspergillus infection of the airways – Computed tomography and pathologic findings. **Journal of Computer Assisted Tomography**, Vancouver, v.28, n.1, p.10-16, January 2004.
- FRANQUET, T. et al. Infectious pulmonary nodules in immunocompromised patients: usefulness of computed tomography in predicting their etiology. **Journal of Computer Assisted Tomography**, Barcelona, v.27, n.4, p.461-468, July 2003.
- FRANQUET, T. et al. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: thin - section CT findings. **Radiology**, Barcelona, v.236, n.1, p.332-337, July 2005.
- FRANQUET, T. et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. **Radiographics**, Barcelona, v.21, n.4, p.825-837, July 2001.
- FRANQUET, T.; GIMENEZ A.; HIDALGO A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient. **European Journal of Radiology**, Barcelona, v.51, n.2, p.130-138, August 2004.
- FRANQUET, T.; LEE K.S.; MULLER N.L. Thin – section CT findings in 32 immunocompromised patients with cytomegalovirus pneumonia who do not have AIDS. **American Journal of Roentgenology**, Barcelona, v.181, n.4, p.1059-1063, October 2003.
- GASPARETTO, E.L. et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: high resolution CT findings. **The British Journal of Radiology**, Curitiba, v.77, n.921, p.724-727, September 2004.
- GASPARETTO, E.L. et al. High – resolution CT findings of respiratory syncytial virus pneumonia after bone marrow transplantation. **American Journal of Roentgenology**, Curitiba, v.182, n.5, p. 1133-1137, May 2004.
- GEFTER, W.B. et al. Invasive pulmonary aspergillosis and acute leukemia. Limitations in the diagnostic utility of the air crescent sign. **Radiology**, Philadelphia, v.157, n.3, p.605-610, December 1985.

- GERSON, S.L. et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v.100, n.3, p.345-351, March 1984.
- HEUSSEL, C.P.; KAUZCOR, H.U.; ULLMANN, A.J. Pneumonia in neutropenic patients. **European Radiology**, Mainz, v.14, n.2, p.256-271, February 2004.
- HEUSSEL, C.P. et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin – section CT. **American Journal of Roentgenology**, Mainz, v.169, n.5, p.1347-1353, November 1997.
- HEUSSEL, C.P. et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high - resolution computed tomography. **Journal of Clinical Oncology**, Mainz, v.17, n.3, p.796-805, March 1999.
- HOSMER, W.D, LEMESHOW, S. **Applied Logistic Regression**. Danvers: Wiley, 2000. 408 p.
- HUGHES, W.T. et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clinical Infectious Diseases**, Memphis, v.34, n.6, p.730-751, March 2002.
- IM, J.G. et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings – early active disease and sequential change with antituberculous therapy. **Radiology**, Seoul, v.186, n.3, p.653-660, March 1993.
- JAIN, P. et al. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. **Chest**, Cleveland, v.125, n.2, p.712-722, February 2004.
- KAMI, M. et al. The value of the chest computed tomography halo sign in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. An autopsy - based retrospective study of 48 patients. **Mycoses**, Tokyo, v.45, n.7-8, p.287-294, October 2002.
- KANAMURU, A.; TATSUMI Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. **Clinical Infectious Diseases**, Osaka, v.39, suppl.1, p. S7-S10, July 2004.
- KOLLEF, M.H. et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. **Critical Care Medicine**, St. Louis, v.28, n.10, p.3456-3464, October 2000.

- KORONES, D.N. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? **Pediatric Blood & Cancer**, Rochester, v.43, n.7, p.715-717, October 2004.
- KORONES, D.N.; HUSSONG, M.R.; GULLACE, M.A. Routine chest radiography of children with cancer hospitalized for fever and neutropenia – is it really necessary? **Cancer**, Rochester, v.80, n.6, p.1160-1164, September 1997.
- KUHLMAN, J.E.; FISHMAN, E.K.; SIEGELMAN, S.S. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. **Radiology**, Baltimore, v.157, n.3, p.611-614, December 1985.
- LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. An application of hierarchical Kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. **Biometrics**, v. 33, n. 2, p. 363-74, June 1977.
- LEHRNBECHER, T. et al. Therapy – induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, Bethesda, v.19, n.5, p399-417, September/October 1997.
- LEUNG, A.N. et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: clinical and radiographic findings . **Radiology**, Stanford, v.210, n.3, p.699-710, March 1999.
- LOGAN, P.M. et al. Acute lung disease in the immunocompromised host. Diagnostic accuracy of the chest radiograph. **Chest**, Vancouver, v.108, n.5, p.1283-1287, November 1995.
- MASCHMEYER, G. Pneumonia in febrile neutropenic patients: radiologic diagnosis. **Current Opinion in Oncology**, Berlin, v.13, n.4, p.229-235, July 2001.
- MIRANDA, P.A. et al. Neutropenia febril: experiência do serviço de oncologia pediátrica do centro de cirurgia do Hospital Universitário da Universidade de Brasília. **Brasília Médica**, Brasília, v.39, n.1, p.16-21, janeiro de 2002.
- MORI, M. et al. Fungal pulmonary infections after bone marrow transplantation: evaluation with radiography and CT. **Radiology**, Iowa, v.178, n.3, p.721-726, March 1991.

- MULLER, N.L.; FRANQUET T.; LEE, K.S. **Imaging of Pulmonary Infections**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 184 p.
- MURATA, K. et al. Centrilobular lesions of the lung: demonstration by high - resolution CT and pathologic correlation. **Radiology**, Kyoto, v.161, n.3, p.641-645, December 1986.
- OH, Y.W.; EFFMANN, E.L.; GODWIN, J.D. Pulmonary infections in immunocompromised hosts: the importance of correlating the conventional radiologic appearance with the clinical setting. **Radiology**, Washington, v.217, n.3, p. 647-656, December 2000.
- PICO, J.L. et al. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. **The Oncologist**, Villejuif, v.3, n.3, p.446-451, December 1998.
- PIZZO, P. A. Fever in immunocompromised patients. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v.34, n.12, p.893-899, September 1999.
- PIZZO, P.A. Management of fever in patients with cancer and treatment – induced neutropenia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v.328, n. 18, p.1323-1332, May 1993.
- RAMPHAL, R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. **Clinical Infectious Diseases**, Florida, v.39, suppl.1, p.525-531, July 2004.
- RANO, A. et al. Prognostic factors of non - HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. **Chest** , Barcelona, v.122, n.1, p.253-261, July 2002.
- RANO, A. et al. Pulmonary infiltrates in non - HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non - invasive and bronchoscopic procedures. **Thorax**, Barcelona, v.56, n.5, p379-387, May 2001.
- RENOULT, E. et al. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? **Pediatric Blood Cancer**, Montreal, v.43, n.3, p.224-228, September 2004.

- RUESCHER, T.J. et al. The impact of mucositis on  $\alpha$ -hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. **Cancer**, Boston, v.83, n.11, p.2275-2281, June 1998.
- ROLSTON, K.V.I. The infectious diseases society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. **Clinical Infectious Diseases**, Texas, v.39, suppl.1, p.S44-S48, July 2004.
- ROSSI, S.E. et al. Tree-in-bud pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic – pathologic overview. **Radiographics**, Buenos Aires, v.25, n.3, p.789-801, May 2005.
- SCHIMPF, S. et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. **The New England Journal of Medicine**, Baltimore, v.284, n.19, p.1061-1065, May 1971.
- SEGAL, B.H. et al. Clinical practice guidelines in oncology – prevention and treatment of cancer-related infections. **National Comprehensive Cancer Network**, Washington, v.1, 2008.
- SERODY, J.S. Fever in immunocompromised patients. **The New England Journal of Medicine**, Chapel Hill, v.343, n.3, p.217-218, January 2000.
- SHORR, A.F.; SUSLA, G.H.; O'GRADY, N.P. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. **Chest**, Washington, v.125, n.1, p.260-271, January 2004.
- SILVA, J.L.P. et al. Consenso Brasileiro sobre a terminologia dos descritores de tomografia computadorizada de tórax. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Salvador, v.32, n.1, p.149-156, Março 2005.
- SONIS, S.T. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury – pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, Boston, v.100, n.9, p.1995-2025, May 2004.

- SOUZA, C.A. **Aspergilose e candidíase pulmonar em pacientes imunocomprometidos – estudo comparativo dos achados de tomografia computadorizada de alta resolução**. 2006. 93 f. (Doutorado em Radiologia) – Programa de Pós-Graduação do Departamento de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- SOUZA, C.A. et al, Pulmonary invasive aspergillosis and candidiasis in immunocompromised patients – a comparative study of the high-resolution CT findings. **Journal of Thoracic Imaging**, Vancouver, v.21, n.3, p.184-189, August 2006.
- STRINGER, J.R. et al. A new name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from humans. **Emerging Infectious Disease**, Cincinnati, v.8, n.9, p.891-896, September 2002.
- TALCOTT, J.A. et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. **Archives of Internal Medicine**, Boston, v.148, n.12, p.2561-2568, December 1988.
- TAMM, M. et al. Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. **Chest**, v.119, n.3, p.838-843, March 2001.
- TODO, G. et al. High-resolution CT of the lung. **Radiology**, Kyoto, v.149, n.01, p.169-170, October 1983.
- TOUSSAINT, E. et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). **Supportive Care in Cancer**, Bruxelles, v.14, n.7, p.763-769, July 2006.
- URABE, A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. **Clinical Infectious Diseases**, Tokyo, v.39, suppl.1, p.S3-S5, July 2004.
- VIANA, L.S. **Avaliação de modelos de predição de complicações clínicas, determinando a importância da variável infecção complexa, em pacientes oncológicos de baixo risco**. 2006. 189 f. Dissertação (Mestrado em Infectologia e Medicina tropical) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- WEBB, W.R. Thin – section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image – the 2004 fleischner lecture. **Radiology**, San Francisco, v.239. n.2, p.322-338, May 2006.

-YOUNG, J.A.; HOPKIN, J.M.; CUTHBERTSON, W.P. Pulmonary infiltrates in immunocompromised patients: diagnosis by cytological examination of bronchoalveolar lavage fluid. **Journal of Clinical Pathology**, Birmingham, v.37, n.4, p.390-397, April 1984.



ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

**Parecer nº. ETIC 07/07**

**Interessado(a): Prof. José Carlos Serufo**  
**Departamento de Clínica Médica**  
**Faculdade de Medicina-UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de fevereiro de 2007, o projeto de pesquisa intitulado **"Contribuições da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax nos pacientes neutropênicos febris com radiografia de tórax normal"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
**Presidente do COEP-UFMG**

## ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A neutropenia febril é um quadro clínico grave e em geral é causado por uma infecção; bacteriana, viral ou fúngica. Esta infecção pode ser potencialmente fatal, principalmente quando não se sabe qual o microorganismo causador da infecção, pois o sistema de defesa do organismo encontra-se comprometido. Trabalhos atuais revelam que, em grande parte dos episódios, a causa da febre é uma infecção pulmonar. Portanto, usando-se determinados exames, como a tomografia computadorizada e culturas do lavado pulmonar, pode-se determinar o foco infeccioso, possibilitando o uso de medicamentos específicos contra a infecção e, desta forma, reduzir a mortalidade e tempo de internação.

O estudo “**Contribuições da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução do Tórax nos Pacientes Neutropênicos Febris com Radiografia de Tórax Normal**” consiste na realização de um exame de RX de tórax seguido de tomografia computadorizada do tórax, realizado pelo Dr. Henrique Pereira Faria e, se necessário, exame de fibrobroncoscopia, com a finalidade de pesquisar o valor do exame tomográfico em pacientes neutropênicos febris sem foco de infecção definido. O exame de fibrobroncoscopia trata-se de uma endoscopia pulmonar, será realizada sob sedação leve e com total segurança pela equipe de cirurgia torácica da Santa Casa de Belo Horizonte.

Fui informado (a) que serei submetido à radiação normal para os padrões radiológicos e tomográficos e de que não haverá uso de contrastes endovenosos. Também estou ciente que o exame poderá mostrar alterações que justifique a causa da febre.

Minha recusa se for o caso, em nada interferirá com meu atendimento e tratamento.

Também fui informada que minha identidade neste estudo manter-se-á em sigilo. Minha participação é voluntária, tendo, portanto, liberdade de desistir a qualquer momento.

Declaro, para os devidos fins, estar de acordo em participar do trabalho de pesquisa intitulado “**Contribuições da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução do Tórax nos Pacientes Neutropênicos Febris com Radiografia de Tórax Normal**” desenvolvido no setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagens da Santa Casa de Belo Horizonte.

Nome: \_\_\_\_\_

Identidade: \_\_\_\_\_

Belo Horizonte,        /        /

Assinatura: \_\_\_\_\_

Telefone para esclarecimentos:

**Dr Henrique Pereira Faria – 9956-3600**

**Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte –3238-8838**

**ANEXO C – Protocolo de avaliação dos exames tomográficos**

	Sim	Não	Local			
			centrais ou periféricas	unilaterais ou bilaterais,	simétricas ou assimétricas	terços superior, médio ou inferior
Bola fúngica /sinal do crescente aéreo						
Consolidação/broncograma aéreo						
Bronquiectasias/sinal do anel de sinete						
Cavidade necrótica						
Cistos/faveolamento						
Enfisema						
Espessamento septos interlobulares						
Linha subpleural						
Massa						
Linfonomegalia						
Opacidade nodular	Centrolobular		Pequeno nódulo (<01 cm)			
	Perilinfática					
	Subpleural		Nódulos (≥01 cm)			
	Randomica					
Opacidade Lineares ou reticulares						
Atenuação em vidro-fosco						
Padrão pavimentação em mosaico						
Sinal halo						
Sinal halo invertido						
Padrão “árvore em brotamento”						

	Sim	Não
Bola fúngica /sinal do crescente aéreo		
Consolidação/broncograma aéreo		
Cavidade necrótica		
Opacidade em vidro-fosco		
Opacidade Nodular centrolobular		
Opacidade Linear		
Sinal halo		
Padrão “árvore em brotamento”		