

Artigo / Article

Perfil microbiológico dos pacientes nos primeiros trinta dias pós transplante de medula óssea do Serviço de Transplantes da Santa Casa de São Paulo

Flávio A. Naoum¹
Larissa T. V. Martins¹
Nelson S. Castro²
José C. Barros²
Carlos S. Chiattonne³

As infecções bacterianas continuam sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade nos pacientes transplantados de medula óssea. O período de neutropenia, que compreende os primeiros trinta dias do tratamento, é o mais vulnerável em relação às infecções bacterianas. A melhora na cobertura antibiótica tem alterado a incidência e prevalência dos agentes bacterianos nas últimas décadas. O uso de culturas de vigilância é uma estratégia usada no sentido de identificar um agente capaz de ocasionar morbidade importante nesta fase do tratamento. Entretanto, sua utilização sistemática é criticada no sentido de sua baixa sensibilidade e especificidade. Os autores avaliaram as culturas de vigilância de 50 pacientes nos primeiros 30 dias de transplante do Serviço de Hematologia e Hemoterapia da Santa Casa de São Paulo. Os indivíduos do sexo masculino compreenderam 62% da amostra, sendo o transplante alogênico e de células tronco periférica 68% e 72% respectivamente. A faixa etária prevalente foi de 21 a 40 anos. A leucemia mielóide crônica foi a indicação mais freqüente de transplante. Os agentes Gram positivos foram isolados em 64% das culturas. O local de prevalência de culturas por bactérias Gram positivas ocorreu em pele, região nasal e de inserção de cateter e Gram negativos em região perianal. A avaliação retrospectiva não mostrou relação das culturas de vigilância com a alteração do esquema antibiótico ou à presença de hemoculturas positivas no período.
Rev. bras. hematol. hemoter., 2002, 24(2):91-96

Palavras-chave: Transplante de medula óssea, culturas de vigilância, infecção

Introdução

O transplante de medula óssea é uma modalidade terapêutica que vem sendo cada vez mais usada no tratamento de doenças hematológicas malignas e não-malignas, tumores sólidos e doenças genéticas e metabólicas.

Infecção e a doença enxerto contra hospedeiro continuam sendo a principal causa de morbidade e mortalidade nestes pacientes. O período de neutropenia, que em geral compreende os primeiros 30 dias de internação, é o de maior vulnerabilidade à estas complicações (1).

As infecções bacterianas predominam no

1 – Médicos aperfeiçoando da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e do Hemocentro da Santa Casa de São Paulo

2 - Professores assistentes da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e do Hemocentro da Santa Casa de São Paulo

3 – Chefe da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e do Hemocentro da Santa Casa de São Paulo

Correspondência para: Flávio Augusto Naoum
Hemocentro da Santa Casa de São Paulo
Rua Marquês de Itu, 579 – 2º andar. CEP: 01223-001. São Paulo. SP
Telefone: (11) 3226-7259. E-mail: cehemato@santacasasp.org.br

período de neutropenia e seu perfil vem sofrendo alterações devido a vários fatores, como o emprego de antibióticos mais efetivos e à melhora das condições de suporte. Houve, como consequência, mudança em relação aos agentes etiológicos das infecções bacterianas, com predomínio das infecções causadas por bactérias gram positivas em relação aos germes gram negativos (1).

Esforços no sentido de diminuir o risco de contaminação incluem normas rígidas em relação à higiene da equipe que assiste ao paciente, cuidados com dieta e água do paciente, isolamento em quarto com fluxo de ar laminar e realização de culturas de vigilância. Embora apresentem papel controverso e custo elevado, para alguns autores as culturas de vigilância são essenciais para detectar aquisição de germes resistentes e possibilitar ajustes na profilaxia com antibióticos (2).

O objetivo deste estudo é analisar o perfil microbiológico dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea nos primeiros 30 dias de internação.

Materiais e Métodos

Analizamos, retrospectivamente, os prontuários de 50 pacientes submetidos a transplante de medula óssea no período de outubro de 1993 a maio de 2001. Foram coletados dados gerais dos doentes como sexo, idade à época do transplante, tipo de doença, tipo de transplante (alogênico ou autogênico), fonte de células (medula óssea ou células-tronco periféricas), tempo decorrido do diagnóstico ao transplante de medula e óbitos ocorridos no período (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos pacientes quanto a sexo, tipo de transplante, fonte de células para transplante, faixa etária, indicações de transplante, tempo de evolução da doença ao transplante e óbitos ocorridos no período.

Sexo	Masculino	31 (62%)
	Feminino	19 (38%)
Tipo de transplante	Alogênico	39 (78%)
	Autogênico	11 (22%)
Fonte de células	Células-Tronco Periféricas	43 (86%)
	Medula óssea	07 (14%)
Faixa etária mediana: 31 anos	Até 20 anos	12 (24%)
	21 a 40 anos	26 (52%)
	> 40 anos	12 (24%)
Indicações de transplante	Leucemia Mielóide Crônica	20 (37%)
	Leucemia Linfóide Aguda	09 (17%)
	Leucemia Mielóide Aguda	05 (10%)
	Anemia Aplástica Severa	05 (10%)
	Mieloma Múltiplo	04 (08%)
	Linfoma de Hodgkin	02 (08%)
	Linfoma Não-Hodgkin	02 (04%)
	Síndrome Mielodisplásica	02 (04%)
	Meduloblastoma	01 (02%)
Mediana do tempo evolução do diagnóstico ao transplante		19 meses (2-90 meses)
Óbitos ocorridos nos primeiros 30 dias de internação		15 (30%)

Também analisamos o período de febre durante a primeira internação. Os óbitos ocorridos nos primeiros 30 dias de transplante de medula óssea (TMO) e suas prováveis causas foram analisados pelo laudo da necropsia e anotações no prontuário.

Apenas um paciente realizou radioterapia como parte do condicionamento, os demais foram condicionados somente com quimioterapia. Nenhum paciente recebeu antibiótico via oral não-absorvível para descontaminação do trato gastro-intestinal ou profilaxia com antibiótico absorvível, e apenas quatro pacientes foram internados em quartos com fluxo de ar laminar. Todos os pacientes portavam cateter de Hickman por ocasião do transplante.

Na enfermaria de TMO do Hospital Central da Santa Casa de São Paulo (HCSC), para estudo da colonização ou infecção dos pacientes por agentes infecciosos, foram colhidos de rotina e uma vez por semana os seguintes exames: hemocultura, urocultura, coprocultura e swab de cavidade nasal, axila, inserção de cateter, glândula, vagina e ânus.

Todos os pacientes receberam dieta apropriada para neutropênicos. No período de neutropenia, definido quando a contagem absoluta de neutrófilos estava abaixo de $1.000/\text{mm}^3$ (10), todos os pacientes receberam cobertura antibiótica profilática com ceftazidime ou cefepime.

O perfil microbiológico dos pacientes foi obtido mediante análise do número de positivities nas culturas quanto ao agente infeccioso identificado, e em relação ao material coletado (sangue, inserção de cateter, urina, fezes, escarro, e swabs de orofaringe, axila, cavidade nasal, glândula, vagina e ânus). Todas as culturas positivas foram analisadas conjuntamente, tanto as de rotina como aquelas realizadas na vigência de febre (temperatura axilar igual ou superior a $37,8^{\circ}\text{C}$) ou colhidas fora da rotina por motivo de infecção ou alteração do quadro clínico do paciente. Somente os dados dos primeiros 30 dias de internação pós TMO foram coletados.

Todas as culturas obtidas foram analisadas no Laboratório de Microbiologia do HCSC. As hemoculturas foram realizadas pelo método semi-automático e as demais culturas por meio de esfregaços, utilizando principalmente ágar sangue, ágar chocolate, ágar MacConkey, ágar XLD (coprocultura) e ágar Sabouraud (na pesquisa de fungo).

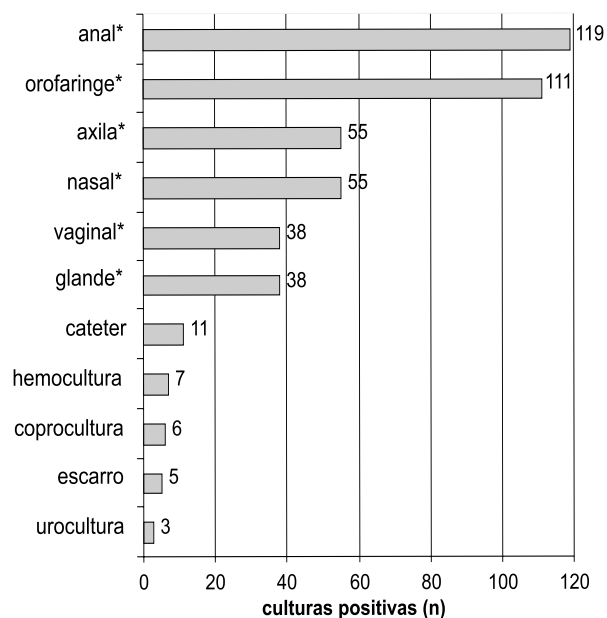
Resultados

O grupo estudado foi caracterizado pela prevalência do sexo masculino, mais da metade dos pacientes na faixa dos 21 aos 40 anos, sendo LMC a indicação mais freqüente de transplante (37%). A maioria dos transplantes realizados foi alogênica, utilizando principalmente células-tronco periféricas como fonte.

Durante os primeiros 30 dias de internação, ocorreram 15 óbitos (13 nos pacientes que receberam TMO alogênico e 2 nos que receberam TMO autogênico), sete deles por provável causa infecciosa, seis em consequência de hemorragia, um por distúrbio metabólico grave e um devido à edema agudo de pulmão.

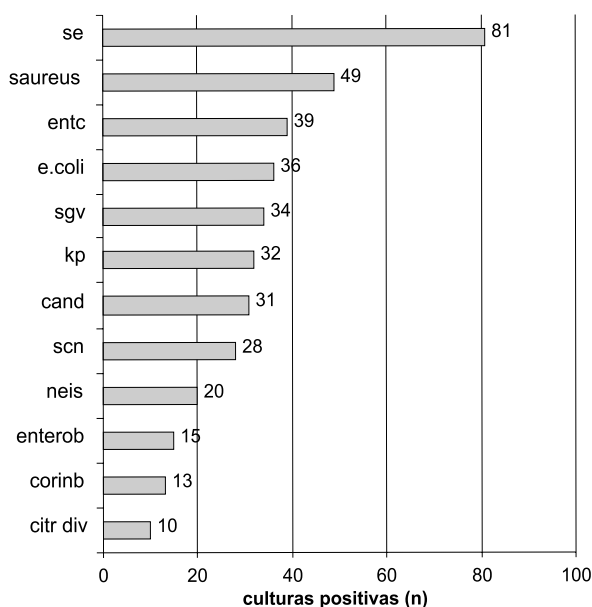
Quarenta e sete pacientes (94%) tiveram febre documentada na primeira internação, iniciando no oitavo dia do TMO e apresentando mediana de sete dias.

Um total de 448 agentes infecciosos foi identificado pela análise de todas as culturas realizadas no grupo estudado. Estas positivities foram analisadas em relação ao material coletado e aos agentes infecciosos mais freqüentemente encontrados (gráficos 1 e 2).



* - material coletado por meio de swab

Gráfico 1. Número de positivities nas culturas em relação ao material coletado



se-*Streptococcus epidermidis*; saureus-*Staphylococcus aureus*; entc-*Enterococcus spp*; e.coli-*Escherichia coli*; sgv-*Staphylococcus* do grupo *viridans*; kp-*Klebsiella pneumoniae*; cand-*Candida albicans*; scn-*Staphylococcus* coagulase negativo; neis-*Neisseria sp*; enterob-*Enterobacter spp*; corinb-*Corynebacterium spp*; citr div-*Citrobacter diversus*

Gráfico 2. Número de positivities nas culturas em relação aos agentes infecciosos mais freqüentemente identificados (10 ou mais positivities)

Sete pacientes apresentaram hemoculturas positivas: duas para *Cândida albicans*, duas para *Klebsiella pneumoniae*, uma para *Enterococcus spp*, uma para *Staphylococcus aureus* e uma para *Providencia sp*. Os germes identificados nas hemoculturas foram determinantes na mudança do antibiótico e não tiveram relação com aqueles identificados nas culturas de vigilância realizadas no mesmo período (dados não apresentados).

As bactérias gram positivas foram responsáveis por 265 (64%) positivities, e as bactérias gram negativas por 152 (36%). A positividade destes dois grupos foi analisada nos diferentes locais de coleta (Tabela 2).

Discussão

Dentre os óbitos documentados, 33% deles ocorreram nos pacientes submetidos a TMO alogênico e 18% nos autogênicos, entretanto, apesar da observação na literatura de maior período de neutropenia e dias de hospitalização entre os pacientes que realizaram TMO alogênico, alguns autores não encontraram diferença significativa da incidência de infecção neste grupo quando comparados aos transplantes autogênicos (3).

Buckner et al demonstraram a importância do fluxo de ar laminar (FAL) na diminuição do número de infecções e aumento na sobrevivência dos

Tabela 2. Positividades de bactérias gram-positivas e gram-negativas nas culturas em relação ao material coletado

Material coletado	Gram-positivos (%)	Gram-negativos (%)
Swab anal	53 (44%)	61 (56%)
Swab orofaringe	65 (66%)	34 (34%)
Swab axila	45 (87%)	07 (13%)
Swab nasal	49 (91%)	05 (09%)
Swab vaginal	18 (50%)	18 (50%)
Swab glânde	20 (56%)	16 (44%)
Cateter	07 (70%)	03 (30%)
Hemocultura	02 (40%)	03 (60%)
Coprocultura	01 (20%)	04 (80%)
Escarro	04 (100%)	0 (0%)
Urocultura	01 (50%)	01 (50%)
Total	265 (64%)	152 (36%)

pacientes já foi demonstrada em estudos prévios (4). Assim, o fato da maioria dos pacientes (92%) não terem sido submetidos ao FAL pode ter contribuído para o aumento do número de infecções e episódios febris no grupo como um todo. Os mesmos autores não observaram redução no número de infecções adquiridas entre os pacientes que realizaram descontaminação oral do trato gastro-intestinal (4).

Nos anos 70 e 80, pacientes neutropênicos eram mais freqüentemente colonizados e infectados por bacilos gram-negativos (2, 7). Na última década, entretanto, houve um declínio na incidência destas infecções, devido à melhora da antibioticoterapia para estes agentes, associado ao aumento da faixa etária dos pacientes e a resistência aos agentes beta lactâmicos (8). Do mesmo modo, notou-se uma mudança no perfil microbiológico dos agentes que causam infecção neste grupo de pacientes, com aumento das infecções estafilocócicas - principalmente àquelas atribuídas ao *Staphylococcus epidermidis* - relacionadas ao uso permanente de cateter venoso central (1, 9).

Nosso estudo demonstrou uma clara prevalência da colonização dos pacientes por bactérias gram-positivas (64%), sendo *S. epidermidis* o germe mais freqüentemente identificado, responsável por 18% do total de positivities e 30% das positivities entre os germes gram-positivos.

O maior número de positivities ocorreu nos swabs coletados da região anal e orofaringe dos pacientes (26% e 24% do total de positivities, respectivamente). Os locais colonizados principalmente pelas bactérias gram-positivas foram axila, região nasal, local de inserção do cateter e escarro. Os gram-negativos foram mais frequentes nas fezes principalmente. Estes dados são semelhantes aos descritos por Czirik e cols. que estudaram culturas de vigilância em 26 pacientes submetidos ao TMO e observaram maior incidência de bactérias gram-positivas, sendo pele, orofaringe, glândula e vagina os locais de maior colonização (5).

Apesar dos nossos achados em relação às culturas de vigilância, observamos que estas raramente foram de valia na mudança ou introdução

da antibioticoterapia, cujo principal parâmetro foi a febre (dado não documentado). Da mesma forma, durante a coleta dos dados, observou-se que as poucas hemoculturas positivas não apresentavam correlação com as positivities das culturas de vigilância. Bactérias com parede celular deficiente vêm sendo implicadas na baixa positividade das hemoculturas durante os episódios febris dos pacientes submetidos ao TMO (6).

Riley et al estudaram 48 pacientes que realizaram TMO e questionaram o papel das culturas de vigilância ao observarem baixa sensibilidade (38%), especificidade (25%), valor preditivo positivo (20%) e valor preditivo negativo (20%) em relação ao desenvolvimento das infecções documentadas no grupo (3). Baixa correlação entre culturas de vigilância positivas e infecções clinicamente documentadas também foi observada por outros autores (5). Entretanto, as culturas de vigilância podem ser úteis na investigação dos efeitos dos tratamentos profiláticos na seleção de germes resistentes, e auxiliar o estudo da epidemiologia da colonização nos pacientes neutropênicos.

Conclusão

Ainda existe discussão à respeito da validade da realização das culturas de vigilância em relação ao benefício que um tratamento preemptivo possa preservar o paciente neutropênico de uma infecção potencialmente severa (3, 5). A utilização de antibióticos pode somar uma maior toxicidade em um período onde o paciente se recupera do tratamento com drogas de conhecido efeito adverso. O custo desta estratégia com duvidosos resultados práticos encarece o procedimento e pode inviabilizar o tratamento. Os autores observaram um aumento de colonização pelos germes Gram positivos, mas que não orientaram a escolha de antibióticos no período de neutropenia febril. O conhecimento do perfil microbiológico da instituição, a racionalização dos procedimentos de cuidado do paciente, testes diagnósticos mais sensíveis e métodos mais efetivos de redução do período de neutropenia poderão reduzir a necessidade de utilização deste tipo de prática.

Microbiological profile of patients in the first third days post bone marrow transplantation of the Transplantation Service in Santa Casa, Sao Paulo

Flávio A. Naoum, Larissa T. V. Martins
Nelson S. Castro, José C. Barros, Carlos S. Chiattonne

Abstract

The bacterial infections remain one of the most common causes of morbidity and mortality among bone marrow transplantation patients. During the neutropenic period these patients are more susceptible to acquire these agents. The improvement on antibiotic prophylaxis has changed the bacterial spectrum on the last decade. Surveillance cultures have been strategically used as a method to foresee an agent that potentially increases morbidity at this time of treatment. However it is also criticized due to its low sensitivity and specificity. The authors retrospectively reviewed the surveillance cultures on the first thirty days of 50 patients who underwent bone marrow transplantation at Santa Casa de São Paulo BMT unit. The male patients were 62% and the prevalent age ranging 21 to 40 years. The allogeneic transplant and peripheral blood stem cell infusion were 68% and 72% respectively. Chronic myelogenous leukemia was the most transplanted disease. Gram-positive isolates were found on 64% of all cultures. The Gram-positive agents were prevalent on skin, nostril swabs and also on catheter exit sites, while gram negative agents were isolated on oropharynx and anal swabs. There was no relation either on a positive blood culture test or a antibiotic prophylaxis regarding the surveillance cultures when retrospectively reviewed during these first days of treatment.

Rev.bras.hematol.hemoter.,2002,24(2):91-96

Keywords: Bone marrow transplantation, surveillance cultures, infection

Referências Bibliográficas

1. Sable CA, Donowitz GR. *Infections in bone marrow transplant recipients*. *Clin Infect Dis* 1993; 18:273-84.
2. Schimpff SC. *Surveillance cultures*. *J Infect Dis* 1981; 144:81-4.
3. Riley DK, Pavia AT, Beatty PG. *Surveillance cultures in bone marrow transplant recipients: worthwhile or wasteful ? Bone Marrow Transplant* 1995; 15:469-73.
4. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE. *Protective environment for marrow transplant recipients*. *Ann Intern Med* 1978; 89:893-901.
5. Czirók E, Prinz GY, Dénes R. *Value of surveillance cultures in a bone marrow transplantation unit*. *J Med Microbiol* 1997;46: 785-91.
6. Woo PCY, Wong SSY, Lum PNL. *Cell-wall-deficient bacteria and culture-negative febrile episodes in bone-marrow-transplant recipients*. *Lancet* 2001; 357:675-9.
7. Klatersky J. *Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection*. *J. Antimicrob Chemother.* 1998; 41, Suppl. D, 13-24.
8. Viscoli C, et al. *Gram-Positive Bacteremia in Granulocytopenic Cancer Patients, EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group*. *Eur J Cancer* 1990; 26, 5: 569-574.
9. Oppenheim BA. *The changing pattern of infection in neutropenic patients*. *JAC.* 1998; 41suppl D, 7-11.
10. Hughes WT, et al. *Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever from Infectious Disease Society of America*. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-396.

Recebido – 09/04/2002

Aceito – 08/06/2002