

PERFIL MICROBIANO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS COM NEUTROPENIA FEBRIL NA REGIÃO SUL DO BRASIL

MICROBIAL PROFILE OF CANCER PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA IN THE SOUTHERN BRAZILIAN REGION

Oliveira, A.S.¹, Sedrez, A.H.², Livramento, A.³, Ramos, B.R.⁴

¹Curso de Biomedicina, Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, Santa Catarina, Brasil.

²Laboratório de Análises Clínicas Verner Willrich, Brusque, Santa Catarina, Brasil.

³Departamento de Ciências Farmacêuticas, Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, Santa Catarina, Brasil.

⁴Centro Catarinense de Pesquisa Clínica (CECAP), Blumenau, Santa Catarina, Brasil.

Autor correspondente: Andréa do Livramento.

Contato: Rua São Paulo, Campus 3. Bairro Itoupava Seca, Blumenau, Santa Catarina, Brasil.

CEP 89030-000. E-mail: alivramento@furb.br.

Histórico | Submissão: 12/08/2024; Revisões: 17/09/2024; Aprovação: 30/09/2024.

Resumo

A neutropenia febril (NF) é uma frequente e desfavorável situação que ocorre após o tratamento com quimioterapia. Por isso, é considerada uma emergência oncológica. O risco de desenvolvimento de infecções nos pacientes é muito alto devido ao comprometimento do sistema imunológico. Diante desse quadro, o objetivo deste trabalho foi avaliar a etiologia das infecções bacterianas entre pacientes oncológicos com neutropenia febril, além de estabelecer o perfil de resistência aos antimicrobianos das bactérias isoladas. Foram analisados os resultados do hemograma e da cultura sanguínea e/ou urinária de 73 pacientes atendidos em um centro oncológico de outubro de 2020 a outubro de 2022. Assim, 29 bactérias foram identificadas. As mais comuns foram *Escherichia coli* (31,0%), *Staphylococcus coagulase negativa* (31,0%), *Enterococcus* spp. (13,8%) e *Klebsiella pneumoniae* (10,3%). O teste de suscetibilidade aos antimicrobianos revelou que as cepas de *Escherichia coli* aprestaram o maior perfil de resistência. Houve, ainda, a ocorrência de uma cepa de *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro expandido (ESBL). O tratamento de pacientes oncológicos com neutropenia configura um desafio. Isso justifica a urgência da caracterização do perfil microbiano nos centros de atendimento de tais pacientes para nortear as estratégias preventivas e seu manejo.

Palavras-chave: Neutropenia Febril, Infecções, Farmacorresistência Bacteriana.

Abstract

Febrile neutropenia (NF) is a frequent and unfavourable situation that occurs after chemotherapy treatment. Therefore, it is considered an oncological emergency. The risk of developing infections in patients is very high due to compromised immune systems. Given this situation, the objective of this work was to evaluate the aetiology of bacterial infections among cancer patients with febrile neutropenia, in addition to establishing the antimicrobial resistance profile of the isolated bacteria. The blood count and blood and/or urinary culture results of 73 patients treated at an oncology centre from October 2020 to October 2022 were analysed. Thus, 29 bacteria were identified. The most common were *Escherichia coli* (31.0%), *coagulase-negative Staphylococcus* (31.0%), *Enterococcus* spp. (13.8%) and *Klebsiella pneumoniae* (10.3%). Antimicrobial susceptibility testing revealed that *Escherichia coli* strains had the highest resistance profile. There was also the occurrence of a strain of extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* (ESBL). The treatment of cancer patients with neutropenia is a challenge. This justifies the urgency of characterizing the microbial profile in care centres for such patients to guide preventive strategies and management.

Keywords: Febrile Neutropenia, Infections, Drug Resistance, Bacteria.

Introdução

Em que pese os avanços da tecnologia, a quimioterapia continua sendo uma notável aliada no tratamento contra o câncer, porquanto aumenta a expectativa de vida da população por ele acometida. Sabe-se que a neutropenia febril (NF) é uma frequente complicação associada a essa terapia. Pacientes oncológicos que apresentam NF ao longo do tratamento estão mais propensos ao desenvolvimento de infecções de curso rápido e a uma morbidade e mortalidade aumentadas^{1,2}.

Infecções da corrente sanguínea causadas por microrganismos oportunistas são uma das mais habituais complicações em pacientes com neutropenia febril após a quimioterapia. Isso em função do efeito de supressão na mielopoese e do comprometimento da microbiota intestinal que o tratamento ocasiona, o que representa um alto risco de mortalidade³.

Uma situação como a NF pode impactar de forma significativa o curso da doença nestes indivíduos. Alguns impactos sofridos incluem a redução na dose do tratamento quimioterápico e atrasos na medicação. Ademais, diversos fatores podem influenciar o desempenho da saúde do paciente com NF. Alguns dos interferentes são: número de focos de infecção, período da neutropenia, início do tratamento com antibióticos ou antifúngicos, local onde o paciente se encontra e perfil de resistência antimicrobiana^{4,5}.

Outro aspecto importante a ser destacado segundo Boccia et al. (2022)⁶, refere-se às consequências acrescidas

àquelas que afetam diretamente o estado de saúde do paciente. A maioria dos pacientes que chega ao Pronto Atendimento com neutropenia/neutropenia febril serão hospitalizados. Ocorre que essas hospitalizações trazem, por consequência, custos aumentados para o sistema de saúde.

Adicionalmente, importa salientar que o perfil de microrganismos causadores de infecções em pacientes com NF sofre modificações ao longo do tempo. Até os anos 80, bacilos gram-negativos eram os mais identificados em pacientes com NF. Após essa década, bactérias gram-positivas são as mais comuns de serem isoladas, principalmente *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp. Contudo, recentemente, esse perfil vem se alterando^{7,8}.

Portanto, as informações relacionadas à epidemiologia das infecções não são estáticas e nem devem ser generalizadas. Por este motivo, cada região deve, periodicamente, reconhecer os microrganismos predominantes nas instituições que abrigam este grupo de pacientes com a finalidade de implementar o diagnóstico e a terapia mais racional possível⁹.

Logo, o objetivo deste trabalho foi definir a etiologia das bactérias detectadas em pacientes oncológicos com neutropenia febril na Região Sul do Brasil. Ademais, buscou-se estabelecer o perfil de resistência aos antimicrobianos das bactérias isoladas.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo visando analisar os dados de pacientes oncológicos que apresentaram neutropenia febril durante o tratamento. Isso com o propósito de avaliar o perfil de microrganismos isolados nas culturas.

A pesquisa foi realizada em um hospital situado na Região Sul do Brasil. O Centro de Oncologia da instituição é referência em oncologia clínica adulta em 14 municípios da região e, em oncologia pediátrica e hematologia, em 53 municípios.

Os dados analisados compreendem o período de outubro de 2020 a outubro de 2022. Do referido período, analisou-se os resultados de exames laboratoriais. As definições de neutropenia e febre foram utilizadas de acordo com o padrão do hospital. Destarte, a neutropenia foi considerada quando havia 1.000 neutrófilos/ μ l ou menos, e febre quando o paciente excedia a temperatura axilar de 38°C. Deve-se destacar que o hospital adota o protocolo de neutropenia febril, a partir do qual os pacientes que exibem sinais e sintomas característicos realizam o exame de hemograma. Desse exame, por conseguinte, provém alguns dos dados filtrados e acolhidos na pesquisa.

Relativamente à classificação da neutropenia, seguiu-se os critérios de Wingard (2022)⁸, onde considerou-se neutropenia moderada aquela com quantidade absoluta de neutrófilos em sangue periférico variando de 500 a 1.000 células/ μ l. A neutropenia severa, por seu turno, deu-se quando da quantidade de

neutrófilos mantendo-se abaixo de 500 células/ μ l. Já a neutropenia profunda foi aquela em que a contagem absoluta de neutrófilos foi inferior a 100 células/ μ l.

Além dos dados do hemograma, analisou-se, neste estudo, os resultados dos exames de cultura sanguínea e/ou urinária, dos quais se extraiu as demais informações para a pesquisa e que serviram para a identificação do microrganismo causador e para o resultado do antibiograma. Consideraram-se positivas todas as culturas com qualquer crescimento bacteriano em um dos frascos coletados. Convém informar que, aqui, não foram examinados fatores como idade, sexo, classificação da neoplasia ou metodologia de tratamento utilizada.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos com parecer consubstanciado número 5.673.177 e CAAE número 61684422.6.0000.5370.

Resultados

Entre outubro de 2020 e outubro de 2022, 267 pacientes oncológicos deram entrada no Pronto Socorro e tiveram o exame de hemograma solicitado. Destes, detectou-se a neutropenia em 73, quer dizer, em 27,3% dos casos.

Dos 73 pacientes com neutropenia febril, em 10 (13,7%) se observou neutropenia profunda na análise da contagem absoluta de neutrófilos no hemograma, em 29 (39,7%), neutropenia severa e, em 34 (46,6%), neutropenia moderada.

Observou-se o crescimento bacteriano em 23 pacientes – o que

representa 31,5% confirmados com neutropenia. Destes pacientes com infecção clinicamente documentada, oito tinham neutropenia severa, outros oito neutropenia moderada com a contagem absoluta de neutrófilos acima de 500 células/ μ l e, por fim, sete exibiram neutropenia profunda no momento da coleta.

Dos 23 pacientes com crescimento na cultura, constatou-se em três deles o crescimento só na cultura de urina. Portanto, com hemocultura negativa. Em quatro pacientes se descobriu o crescimento concomitante de duas bactérias e, em dois, a mesma bactéria – porém, em sítios diferentes (sangue e urina).

Desses mesmos pacientes, um deles estava infectado por três bactérias ao mesmo tempo.

Nos exames realizados, isolaram-se 29 bactérias (Tabela 1). Das seis bactérias que cresceram em amostras de urina, quatro eram *Escherichia coli*, uma *Enterococcus* spp. e uma *Klebsiella pneumoniae*. Em nenhum paciente foi documentada infecção fúngica ou viral.

Dentre as bactérias isoladas com maior frequência estavam *Escherichia coli* e *Staphylococcus coagulase negativa*, com 31,03% cada. Em seguida, observou-se o crescimento de *Enterococcus* spp. (13,8%) e *Klebsiella pneumoniae* (10,3%).

As demais, no decurso da pesquisa, foram isoladas uma única vez. Já a análise da proporção entre Gram-negativas e Gram-positivas revelou um predomínio (51,7%) das Gram-negativas.

Tabela 1. Relação de bactérias isoladas das amostras da população em estudo.

Bactéria	N	%
Bacilos gram-negativos		
<i>Escherichia coli</i>	9	31,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	10,3
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	3,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3,5
Cocobacilo gram-negativo		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	3,5
Gram-positivas		
<i>Bacillus cereus</i>	1	3,5
<i>Enterococcus</i> spp.	4	13,8
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	9	31,0

Fonte: Elaboração própria.

Das 29 bactérias isoladas, o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA) foi realizado em 19 (Tabela 2). A instituição onde a pesquisa foi conduzida determina não haver necessidade de conduzir o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos para *Staphylococcus coagulase negativa*, pois a bactéria é considerada um contaminante da coleta de hemocultura. Essa conduta apenas não se aplica a recém-nascidos e internados da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Pediátrica. Todavia, a supracitada população não foi objeto de análise neste trabalho.

Entre as bactérias da espécie *Escherichia coli* isoladas, percebeu-se um padrão de resistência no conjunto das cepas para as quinolonas, indicando 22,0% de resistência para Ciprofloxacino e Levofloxacino, em adição aos 25,0% para Norfloxacino (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil de resistência antimicrobiana dos patógenos isolados.

Antimicrobiano	<i>Enterococcus spp.</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	
	R	S	R	S	R	S	R	S
	%	%	%	%	%	%	%	%
Ampicilina	25,0	75,0	88,0	12,0	-	-	-	-
Aztreonam	-	-	-	-	33,3	66,7	-	-
Imipenem	25,0	75,0	0	100	0	100	-	-
Cefalosporinas ^a	-	-	-	-	33,3	66,7	-	-
Ciprofloxacino	-	-	22,0	88,0	33,3	66,7	-	-
Colistina ^b	-	-	100	0	-	-	-	-
Gentamicina	-	-	-	-	33,3	66,7	-	-
Levofloxacino	-	-	22,0	88,0	33,3	66,7	-	-
Norfloxacino ^c	-	-	25,0	75,0	-	-	-	-
Sulfametoxazol/ Trimetoprima	-	-	44,0	56,0	33,3	66,7	100	0
ESBL	-	-	-	-	33,3		-	-

Legenda: R = resistente. S = sensível. ^aCefepime, Cefotaxima, Cefoxitina, Ceftazidima e Ceftriaxona; ^bColistina foi testada unicamente para um isolado. ^cNorfloxacino foi testado exclusivamente em amostras de urina (n=4).

Fonte: Elaboração própria.

De acordo com os resultados obtidos, averiguou-se que as cepas de *Enterococcus* spp. apresentaram 25,0% de resistência aos antibióticos beta lactâmicos Ampicilina e Imipenem. Não houve demais resistências registradas para o gênero *Enterococcus* spp., tal como apresentado na Tabela 2. Outrossim, a espécie *Klebsiella pneumoniae* – isolada em três momentos durante a pesquisa – exibiu uma cepa produtora de ESBL resistente a todas as cefalosporinas testadas. A mesma cepa se mostrou resistente ao Ciprofloxacino e Levofloxacino, ambos antibióticos da classe das quinolonas.

Resistências outras puderam ser identificadas para os antibióticos Gentamicina e Sulfametoxazol + Trimetoprima. Houve sensibilidade para os antibióticos com inibidores de betalactamases testados, Amoxicilina + Ácido Clavulânico e Piperacilina + Tazobactam.

Para a bactéria *Acinetobacter calcoaceticus* (n=1), o Sulfametoxazol + Trimetoprima foi a única resistência encontrada. Nenhuma outra bactéria trazida por este estudo mostrou resistência aos antibióticos testados.

Discussão

Não obstante os distintos objetivos, o inquérito de Gelatti (2017)¹⁰ retrata uma população muito semelhante à investigada neste estudo. Em seu trabalho, 212 pacientes oncológicos com queixa de febre receberam atendimento no setor de emergência do Hospital Mãe de Deus, em Porto Alegre, Rio Grande do

Sul. Desta quantidade, 68 (32,1%) evidenciaram neutropenia. A classificação da neutropenia foi definida em graus de 1 a 4. Levando em conta tal classificação, viu-se que 44 pacientes exibiram neutropenia grau 4 – aquela em que houve menos de 500 células/mm³. A hemocultura periférica foi realizada em 60 pacientes, mostrando-se positiva em 21,7% dos casos. Conquanto o processo de classificação da neutropenia da pesquisa mencionada não ter sido idêntico ao nosso, é notório que, em ambos os trabalhos, a fração majoritária dos pacientes exibiu um cômputo de neutrófilos com menos de 500 células por unidade de medida.

As infecções em pacientes com o sistema imunológico comprometido, como na neutropenia, podem não apresentar outros sintomas além da febre. Isto posto, assim que constatado febre, é impreterível que o tratamento do paciente seja prontamente iniciado. A despeito da relevância da avaliação dos riscos de cada paciente, todos deverão receber cobertura antibiótica imediata. Soma-se a isso o fato de que um agente etiológico infeccioso é observado em 20% a 30% dos pacientes com episódios de NF, sendo o maior número das infecções originadas da microbiota do paciente. O início da antibioticoterapia empírica é desafiador devido ao aumento do número de microrganismos multirresistentes. E a elevação da mortalidade está associada à falha no processo de escolha do tratamento^{8,11,12}.

Em uma pesquisa efetuada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre dedicada à implicação do tempo entre a administração de antibióticos na

mortalidade de pacientes com NF, 169 pacientes estiveram sob análise. Infecções da corrente sanguínea ocorreram em 37,4% dos episódios de NF e os microrganismos mais comumente observados foram: *Escherichia coli* em 41,7% dos casos; *Staphylococcus coagulase negativa* em 31,3%; *Klebsiella pneumoniae* em 11,3% das vezes; *Pseudomonas aeruginosa* em 9,5%; *Streptococcus viridans* em 6,9%; *Enterococcus* spp em 3,4%. A instituição precoce da terapia antimicrobiana foi associada à diminuição no índice de mortalidade¹³.

Estudo realizado por Schonardie, Beck e Rigatto (2023)¹⁴, apoiado em pesquisa realizada entre 2012 e 2021, verifica-se a análise de 6094 culturas de pacientes oncológicos, resultando em 1512 (24,8%) positivas. Dessas, *Staphylococcus coagulase negativa* foi o patógeno mais isolado (40,1%) e precedeu *Escherichia coli* (13,2%) e *Staphylococcus aureus* (11,8%). No mesmo trabalho, as bactérias Gram-positivas foram responsáveis por mais da metade das culturas positivas do estudo. Quanto a tal desfecho, sugere-se a hipótese de que esse resultado pode ter sido influenciado pelo uso de cateter venoso central (CVC) feito pela maioria dos pacientes.

Com relação aos microrganismos predominantes em cada centro de pesquisa, já é previsto que bactérias sejam a grande maioria. Infecções fúngicas são mais comuns entre pacientes de alto risco e durante quadros de neutropenia com febre persistente ou recorrente. Além disso, atualmente, espera-se, sempre, o predomínio das bactérias Gram-negativas. Isso em

virtude das cepas Gram-negativas resistentes aos antibióticos encontradas, sobretudo, em infecções da corrente sanguínea⁸.

Entre as espécies bacterianas aqui identificadas, o maior perfil de resistência às drogas antimicrobianas testadas foi observado entre as cepas de *Escherichia coli*. Cabe ainda sublinhar a ocorrência de uma cepa de *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro expandido (ESBL).

Uma preocupação relacionada às mudanças nas infecções e que não se restringe unicamente à Gram-positivas ou Gram-negativas é a resistência aos antibióticos em bactérias isoladas de culturas sanguíneas, situação cada vez mais recorrente. Esse padrão crescente vem acompanhado do aumento desses microrganismos multirresistentes na população em geral, e a principal razão é o indiscriminado uso de antimicrobianos. Isso configura uma situação mormente preocupante para pacientes imunocomprometidos que possuem maior suscetibilidade à sepse¹⁵.

Conclusão

À guisa de conclusão, importa-nos frisar que, tendo em vista a susceptibilidade às infecções clinicamente importantes ocasionada pela imunossupressão advinda do tratamento quimioterápico, o monitoramento deste grupo de pacientes é imprescindível para que ações preventivas sejam estabelecidas. Neste sentido, a identificação das bactérias e a análise do perfil de resistência antimicrobiana entre pacientes

oncológicos com neutropenia febril constitui uma valerosa ferramenta para nortear as estratégias preventivas de tais infecções. Essas ações, certamente, possibilitarão a implementação de protocolos profiláticos mais eficazes, os quais irão permitir um mais adequado manejo dos indicados pacientes.

Declarações e licença

Declaração de conflito de interesses

Os autores não possuem conflito de interesse a reportar.

Financiamento

Os autores não receberam financiamento para a condução do presente estudo.

Licença Creative Commons (CC)

Aplica-se ao estudo a licença Creative Commons (CC BY-NC 4.0). Os autores retêm os direitos autorais e de publicação completos e concedem direitos de uso para terceiros, incluindo cópias e redistribuição do material em qualquer suporte ou formato, desde que lícito e sem qualquer finalidade comercial. Igualmente, a licença CC BY-NC 4.0 estipula a necessidade de atribuição (os usuários devem atribuir o respectivo crédito ao estudo, indicando o link da licença e do material, bem como declarar se foram feitas alterações no conteúdo original) e não imposição de restrições adicionais (ou seja, não são aplicadas outras restrições jurídicas ou tecnológicas que limitem, nos termos da lei, os usuários de utilizarem o material conforme a licença CC BY-NC 4.0).

Referências

- 1 Yapici O, Gunseren F, Yapici H, Merdin A, Yaylali UU, Merdin FA. Evaluation of febrile neutropenic episodes in adult patients with solid tumors. *Mol Clin Oncol*. 2016; 4(3): 379–382.
- 2 Zhang Y, Zheng Y, Dong F, Ma H, Zhu L, Shi D, et al. Epidemiology of febrile neutropenia episodes with gram-negative bacteria infection in patients who have undergone chemotherapy for hematologic malignancies: a retrospective study of 10 years' data from a single center. *Infect Drug Resist*. 2020; 13: 903–910.
- 3 Ferreira JN, Correia LRBR, Oliveira RM, Watanabe SN, Possari JF, Lima AFC. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm*. 2017; 70(6): 1301–1308.
- 4 Bellesso M, Costa SF, Chamone DA, Dorlhiac-Llacer PE. Screening for the outpatient treatment of febrile neutropenia. *Rev. bras. hematol. hemoter*. 2010; 5(32): 402–408.
- 5 Karimi F, Ashrafi F, Moghaddas A, Derakhshandeh A. Management of febrile neutropenia: a description of clinical and microbiological findings by focusing on risk factors and pitfalls. *J Res Pharm Pract*. 2018; 7(3): 147–156.
- 6 Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in the US: a beast of burden that needs to be tamed? *Oncologist*. 2022; 27(8): 625–636.
- 7 Moreno-Sanchez F, Gomez-Gomez B. Antibiotic management of patients with hematologic malignancies: from prophylaxis to unusual infections. *Curr*

Oncol Rep. 2022; 24(7): 835–842.

8 Wingard JR. Overview of neutropenic fever syndromes [Internet]. In: UpToDate. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes?search=neutropenia%20febrile&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>.

9 García-Rueda KA, Castillo JL, Sierra LEV, Gómez MIG, García AC. Diagnóstico microbiológico en neutropenia febril secundaria a quimioterapia por malignidad hematológica: descripción de una cohorte. Acta Med Colomb. 2020; 45(1): 1–7.

10 Gelatti ACZ. Descrição do perfil epidemiológico e dos desfechos de pacientes com suspeita de neutropenia febril secundária ao tratamento oncológico em setor de emergência de um hospital terciário. Rio Grande do Sul. Dissertação [Mestrado] – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2017.

11 Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and preventive measures for febrile neutropenia. PT. 2018; 43(4):

228–232.

12 Foley AM, Hoffman M. CE: febrile neutropenia in the chemotherapy patient. Am J Nurs. 2023; 123(5): 36–42.

13 Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58(7): 3799–3803.

14 Schonardie AP, Beck E, Rigatto MH. Prevalence of bloodstream infection pathogens in hemato-oncological patients and predictors of carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections during febrile neutropenia. Braz J Infect Dis. 2023; 27(2): 102758.

15 Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, La Cochetiere MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013; 32(7): 841–850.