

Frequência de infecções durante o tratamento oncológico na infância em um hospital de alta complexidade do sul de Santa Catarina

Frequency of infections during childhood cancer treatment in a hospital of high complexity in southern Santa Catarina

Marcela Spillere Rovaris, acadêmica de medicina^{1*}

Maria Eduarda Gomes Ortiz, acadêmica de medicina^{1*}

Adalisa Reinke, especialista em oncologia pediátrica²

Vinculação do artigo

Curso de Medicina – Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde – Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

Endereço para correspondências

Adalisa Reinke

Hospital São José - R. Cel. Pedro Benedet, 630.

Centro, Criciúma - SC.

CEP: 88801-250

adalisareinke@yahoo.com.br

*** A ser submetido aos Arquivos Catarinenses de Medicina**

1. Graduanda em Medicina - Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).
2. Pediatra da Sociedade Brasileira de Pediatria e do Ministério da Educação pelo Hospital Materno Infantil Presidente Vargas. Especialista em Oncologia Pediátrica pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Professora no curso de Medicina da UNESC.

*Estes autores contribuíram igualmente para o estudo.

Resumo

Este estudo teve como objetivo avaliar a frequência de infecções nos pacientes de 0 a 21 anos de idade durante tratamento oncológico em um Hospital de alta complexidade do sul de Santa Catarina, no período de março de 2012 a outubro de 2014. Este trabalho caracteriza-se por um estudo quantitativo, observacional, retrospectivo, com coleta de dados secundários através de prontuários eletrônicos. Os dados obtidos em 65 prontuários eletrônicos foram tabulados e analisados com o auxílio do software estatístico (SPSS) versão 22.0. As faixas etárias de maior prevalência foram de 6 a 10 anos, 21 pacientes (32,3%) e de 11 a 15 anos, 18 pacientes (27,7%). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60%; n=39). As infecções de vias aéreas superiores foram as mais comuns, com 23(19,3%) episódios, seguidas pela infecção de corrente sanguínea com 17 (14,3%) episódios. *Staphylococcus Coagulase* Negativo foi o agente etiológico mais prevalente, aparecendo 12 vezes (18,2%). O diagnóstico mais observado foi Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) vista em 14 pacientes (21,5%), seguido pelos Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) em 13 pacientes (20%), com um $p = 0,008$. Portanto, a leucemia linfocítica aguda foi a neoplasia mais prevalente neste estudo, seguida de tumores do SNC. Em relação às infecções bacterianas, o principal agente confirmado por culturais foi o *Staphylococcus Coagulase* Negativo. Com referência ao sítio de infecção, foi observada uma maior taxa de infecções de vias aéreas superiores, seguida de infecções da corrente sanguínea.

Palavras-chave: Infecção, Pediatria, Neoplasia.

Abstract

This study aimed to evaluate the frequency of infections in patients 0-21 years of age during cancer treatment in a Hospital of high complexity in southern Santa Catarina in March 2012 to October 2014. This work is characterized by a quantitative, observational, retrospective, with secondary data collection through electronic medical records. Data from 65 electronic medical records were tabulated and analyzed with the help of statistical software (SPSS) version 22.0. The age groups with the highest prevalence were 6-10 years old, 21 patients (32.3%) and 11-15 years old, 18 patients (27.7%). Most patients were male (60%; n = 39). Upper respiratory tract infections were the most common, with 23 (19.3%) episodes, followed by bloodstream infection with 17 (14.3%) episodes. Coagulase-negative staphylococci were the most prevalent etiologic agent, appearing 12 times (18.2%). The diagnosis was further observed Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) seen in 14 patients (21.5%), followed by tumors of the central nervous system (CNS) in 13 patients (20%) with a $p = 0.008$. Therefore, the acute lymphocytic leukemia is the most prevalent cancer in this study, followed by CNS tumors. In relation to bacterial infections, the main agent was confirmed by culture Coagulase negative Staphylococci. With reference to the site of infection, a higher rate of upper respiratory infections, followed by bloodstream infections was observed.

Key-words: Infection, Pediatrics, Neoplasms.

Introdução

O câncer pediátrico representa de 0,5% a 3% de todas as neoplasias em grande parte das populações⁽¹⁾. A leucemia é a neoplasia mais comum em crianças e adolescentes, representando 25% a 35% de todas as neoplasias malignas pediátricas⁽²⁾.

O uso de associações quimioterápicas agressivas, transplante de medula óssea e recursos de terapia intensiva aumentaram a sobrevivência nas crianças com câncer e também a morbidade infecciosa, sendo as complicações da sepse a principal causa de mortalidade⁽³⁾. A hiperproliferação clonal de células jovens hematopoiéticas, associada ao tratamento antineoplásico, ocasiona um variável grau de comprometimento imunológico. Além disso, durante a infância existem alterações de caráter fisiológico no sistema imune. Com a imunidade afetada, há maior suscetibilidade a infecções, as quais são importantes causas de morbidade e mortalidade⁽²⁾.

As bactérias gram-positivas são responsáveis por grande parte dos processos infecciosos e bacteremias em crianças neutropênicas febris. Entretanto, os gram-negativos são os que levam a maior gravidade e mortalidade dos casos⁽⁴⁾. Em pacientes com neutropenia, os focos mais comumente acometidos por infecções são os pulmões, a corrente sanguínea, a pele e as partes moles⁽²⁾. Sabe-se também que a presença de infecção pulmonar é fator de pior prognóstico entre crianças em tratamento oncológico e internadas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP)⁽⁴⁾.

Infecções clinicamente documentadas são definidas como aquelas em que o paciente possui sinais e sintomas de infecção e um sítio de infecção identificado no exame físico ou estudo de imagem. Infecções microbiologicamente documentadas são aquelas com sinais e sintomas clínicos de infecção e o isolamento de um microorganismo (bactéria ou fungo) no sangue ou no sítio de infecção⁽⁵⁾.

Diante disto, as informações obtidas através deste trabalho podem contribuir para o aprimoramento do conhecimento epidemiológico sobre o tema e para a atualização das ações de prevenção das afecções, visando, acima de tudo, uma melhora na qualidade de vida desses pacientes. Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de infecções nos

pacientes de 0 a 21 anos de idade, durante tratamento oncológico em um Hospital de alta complexidade do sul de Santa Catarina, no período de março de 2012 a outubro de 2014.

Métodos

Este trabalho caracteriza-se por um estudo quantitativo, observacional, retrospectivo, com coleta de dados secundários. O estudo foi realizado no setor de oncologia pediátrica de um hospital de alta complexidade localizado no município de Criciúma, Estado de Santa Catarina. A amostra incluiu pacientes em tratamento oncológico, durante o período de março de 2012 a outubro de 2014. Pacientes que iniciaram tratamento oncológico em outra instituição e prontuários eletrônicos com dados insuficientes para a pesquisa foram excluídos. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade do Extremo Sul Catarinense (914.026/2014).

Através da análise de prontuários eletrônicos, as variáveis incluíram infecções durante o tratamento oncológico na infância, idade, gênero, agente etiológico e diagnóstico oncológico. Foram avaliados prontuários eletrônicos dos pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão e averiguada a existência de infecções através de exame clínico (sinais e sintomas) associado ou não a exames laboratoriais ou de imagem. Foi utilizado um questionário pré-estabelecido para realizar a coleta dos dados referentes às infecções ocorridas durante o tratamento oncológico no período do estudo.

Os dados analisados foram tabulados e analisados com o auxílio do software IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0. As variáveis quantitativas foram expressas em mediana, valores mínimos e máximos. Já os dados das variáveis qualitativas foram expressos através de valores absolutos e em percentuais. Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância $\alpha = 0,05$, portanto, um nível de confiança de 95%. Para correlacionar a prevalência de infecção com o sexo do paciente, foi utilizado o teste Exato de Fisher. Para correlacionar a prevalência de infecção com a faixa etária do paciente e com os diagnósticos oncológicos, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson.

Resultados

Foram analisados 65 prontuários de crianças e adolescentes com câncer; as faixas etárias de maior prevalência foram 6 a 10 anos, 21 pacientes (32,3%) e entre 11 e 15 anos, 18 pacientes (27,7%). Em relação ao sexo, a maioria era do sexo masculino (60%; n=39). Do total de pacientes, 44 (67,7%) tiveram infecção, e destes, 24 (54,5%) eram do sexo masculino, sendo mais prevalente nas faixas etárias de 6 a 10 anos e 11 a 15 anos, com 14 (31,8%) pacientes cada (Tabela 1).

Conforme observado na tabela 2, o total de infecções foi de 119. Destes, a infecções de vias aéreas superiores foi a mais comum, com 23(19,3%) episódios, aparecendo no mínimo 1 vez e no máximo 4 vezes em um mesmo paciente. Em seguida, há a infecção de corrente sanguínea com 17 (14,3%) e do trato urinário com 16 episódios(13,4%).

Os agentes etiológicos puderam ser identificados em 66 infecções. Dentre eles, o *Staphylococcus Coagulase Negativo* foi o mais prevalente, aparecendo 12 (18,2%) vezes, seguido de *Pseudomonas Aeruginosa* em 11 infecções (16,6%) (Tabela 3).

Na tabela 4 estão descritos os diagnósticos oncológicos encontrados na amostra, correlacionados com a presença de infecção. LLA foi a mais prevalente, aparecendo em 14 pacientes (21,5%), seguida de Tumor de Sistema Nervoso Central em 13 (20%). Dos 44 pacientes que tiveram infecção, 13 (29,5%) tinham LLA e 6 (13,5%) Tumor de Sistema Nervoso Central. Todos estes valores foram significativos ($p = 0,008$).

Discussão

Neste estudo, as faixas etárias mais prevalentes foram entre 6 e 10 anos e 11 e 15 anos. O estudo de Auletta e colaboradores observou uma maior incidência de infecções em pacientes abaixo de 3 anos e acima de 12 anos⁽⁵⁾. Segundo Braga et al, as faixas etárias pediátricas mais precoces (0 a 4 anos) são as mais propensas ao desenvolvimento de câncer,

com exceção de linfomas, carcinomas e tumores ósseos, que predominam em crianças entre 10 e 14 anos⁽⁶⁾.

Para a maioria dos tumores, a incidência é maior em meninos do que em meninas⁽⁷⁾. Neste estudo, encontrou-se uma maior frequência de pacientes do sexo masculino, quando analisada a presença de infecção e independente desta, compatível com o estudo de Auletta et al e Braga et al^(5,6).

Os sítios de infecção mais frequentes neste estudo foram vias aéreas superiores, seguido de corrente sanguínea e infecção urinária. No estudo de Auletta et al, infecção de corrente sanguínea e otite média foram mais prevalentes com 22,6% cada, seguido de infecção do trato urinário com 9,4%⁽⁵⁾. As infecções das vias aéreas superiores são um dos problemas mais comuns encontrados em serviços de atendimento médico pediátrico, resultando em morbidade significativa em todo o mundo⁽⁸⁾. Portanto, sugere-se que as informações encontradas neste estudo podem ser justificadas pela afirmação acima.

Ao longo da década de 60 e 70 os gram-negativos eram os microrganismos mais frequentemente isolados em pacientes neutropênicos com câncer, entretanto, durante os últimos vinte anos, os gram-positivos tornaram-se cada vez mais comuns⁽⁹⁾. Este fato foi atribuído ao maior uso de catéteres vasculares de longa permanência, ao uso rotineiro de antibioticoterapia profilática e ao acometimento importante de mucosas nos tratamentos quimioterápicos, o que facilita a translocação bacteriana⁽¹⁰⁾. De acordo com o *guideline* da Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2010, atualmente, o *Staphylococcus Coagulase* Negativo é o agente mais isolado no sangue na maioria dos centros⁽¹¹⁾. O dado acima é compatível com este trabalho e corroborado com a literatura^(12,13,5), além dos encontrados por Velasco et al e Wisplinghoff et al, os quais analisaram pacientes adultos^(14,9).

Este trabalho encontrou a leucemia linfocítica aguda como a neoplasia mais frequente, e também foi verificado um maior número de infecções nesses pacientes, como visto nos estudos de Reiset al, Ducasse et al, Santolaya et al, Timothy et al, Bonet et al e Auletta et al^(5,1,15,16,17,7). Conforme Mendes et al, nos pacientes com linfoma/leucemia, há uma maior

predisposição para o desenvolvimento de quadros sépticos, quando comparado aos tumores sólidos, talvez pelo uso de terapia mieloablativa mais agressiva⁽³⁾.

Neste estudo não foram observados resultados positivos para agentes virais. O hospital em estudo realiza pesquisa para vírus, sendo a análise feita na capital do estado, como exigência da CCIH para uso de Oseltamivir e isolamento do paciente. Ressalta-se ainda que a amostra deste estudo (n=65) é pequena, o que pode justificar alguns dados discordantes da literatura.

Portanto, a leucemia linfocítica aguda foi a neoplasia mais prevalente neste estudo, seguida de tumores do SNC. Em relação às infecções bacterianas, o principal agente confirmado por culturais foi o *Staphylococcus Coagulase* Negativo. Com referência ao sítio de infecção, foi observada uma maior taxa de infecções de vias aéreas superiores, seguida de infecções da corrente sanguínea.

Agradecimentos

Agradecemos aos docentes Kristian Madeira, professor de Bioestatística do departamento de Medicina da UNESC, doutorando em Ciências da Saúde pelo PPGCS/UNESC e pesquisador do Laboratório de Epidemiologia da UNESC, e à Cristiane Tomasi, professora do curso de Medicina da UNESC e pesquisadora do Laboratório de Fisiopatologia Experimental por sua dedicação e solidariedade em prol deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Reis R, Santos M, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Rev Bras Cancerol* 2006 Jan/Mar; 53(1): 5-15. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_53/v01/pdf/artigo1.pdf
2. Gabe C, Almeida DR, Siqueira LO. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009 Abr; 31(2): 74-79. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n2/aop1709.pdf>
3. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)* 2007 Mai; 83 Suppl 2: S54-S63. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jped/v83n2s0/en_a07v83n2s0.pdf
4. Pancera CF, Costa CML, Hayashi M, Lamelas RGY, Camargo B. Sepsis grave e choque séptico em crianças com câncer: fatores preditores de óbito. *Ver Assoc Med Bras* 2004 Dez; 50(4): 439-443. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v50n4/22759.pdf>
5. Auletta JJ, O'Riordan MA, Nieder ML. Infections in Children With Cancer: A continued Need for the Comprehensive Physical Examination. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999 Nov/Dez; 21(6): 501-508. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10598661>
6. Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevivência em Goiânia (Brasil) e em outros países. *Cad. Saúde Pública* 2002 Jan/Fev; 18(1): 33-44. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2002000100004

7. Bonet RP. Incidencia y supervivência Del câncer infantil. Rev EspPediatr 2008 Sep/Oct; 64(5): 342-356. Disponível em: <http://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatria/2008/REP%2064-5.pdf#page=8>
8. Pitrez PMC, Pitrez JLB. Infecções agudas das vias aéreas superiores – diagnóstico e tratamento ambulatorial. J Pediatr (Rio J) 2003; 73 Supl1: S77-S86. Disponível em:<http://www.scielo.br/pdf/jped/v79s1/v79s1a09.pdf>
9. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. Clin Infect Dis 2003 May; 36 (9): 1103-1110. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/36/9/1103.full>
10. Alvarez PA, Berezin EN, Mimica MJ. Etiologia das infecções em crianças com neutropenia febril pós-quimioterapia. ArqMedHospFacCiencMed Santa Casa São Paulo 2014;59(1): 40-42. Disponível em: http://www.fcmsantacasasp.edu.br/images/Arquivos_medicos/2014/59_1/08-AA10.pdf
11. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use ofAntimicrobial Agents in Neutropenic Patientswith Cancer: 2010 Update by the InfectiousDiseases Society of America. ClinInfectDis 2011 Feb; 52(4): e56-e93. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/4/e56.long>
12. Pereira CAP, Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, Sukiennik T, Behar PRP, et al.Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Pediatric Patients: Microbiology, Epidemiology and Clinical Features. PLoSOne 2013 Jul; 8(7): e68144.Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701648/>

13. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PP. Predicting the Risk of Bacteremia in Children With Fever and Neutropenia. *J Clin Oncol* 1996 Mar; 14(3): 919-924. Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622040>

14. Velasco E, Thuler LCS, Martins CAS, Nucci M, Dias LMC, Gonçalves VMSC. Epidemiology of Bloodstream Infections at a Cancer Center. *São Paulo Med J* 2000 Sep; 118(5): 131-138. Disponible em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-31802000000500004&script=sci_arttext

15. Ducasse K, Fernández JP, Salgado C, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chilena Infectol* 2014 Jun; 31(3): 333-338. Disponible em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000300013

16. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enriquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated With Invasive Bacterial Infection in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. *J Clin Oncol* 2001 Jul; 19(14): 3415-3421. Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454890>

17. Timothy M, Bodkyn C. The outcome of Febrile Neutropenic Episodes in Paediatric Oncology at the Wendy Fitzwilliam Paediatric Hospital. *West Indian Med J* 2011 Mar; 60(2): 153-157. Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21942119>

Tabela1- Caracterização da Amostra

	Infecção n(%)		Total (n = 65)	Valor-p
	Sim (n = 44)	Não (n = 21)		
Faixa Etária (anos)				
Menor que 1	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,5)	0,650
1 a 5	8 (18,2)	4 (19,0)	12 (18,5)	
6 a 10	14 (31,8)	7 (33,3)	21 (32,3)	
11 a 15	14 (31,8)	4 (19,0)	18 (27,7)	
16 a 20	7 (15,9)	6 (28,6)	13 (20,0)	
Sexo				
Feminino	20 (45,5)	6 (28,6)	26 (40,0)	0,280
Masculino	24 (54,5)	15 (71,4)	39 (60,0)	

Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

Tabela 2 - Caracterização das Infecções

Tipo de Infecção	Total de Infecções, n(%)	Frequência de infecções por paciente
	n = 119	Mediana (Mínimo – Máximo)
Infecção das Vias Aéreas Superiores	23 (19,3)	1 (1 - 4)
Infecção de Corrente Sanguínea	17 (14,3)	2 (1 - 5)
Infecção do Trato Urinário	16 (13,4)	1 (1 - 5)
Infecção do Trato Gastrointestinal	16 (13,4)	1 (1 - 5)
Pneumonia	15 (12,6)	1 (1 - 2)
Neutropenia Febril	12 (10,1)	1 (1 - 4)
Infecção de Cateter	10 (8,4)	1 (1 - 1)
Infecção de Pele e Tecidos Moles	5 (4,2)	1,5 (1 - 2)
Outras Infecções	3 (2,5)	1 (1 - 1)
Infecção de Sítio Cirúrgico	2 (1,7)	1 (1 - 1)

Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

Tabela 3 – Caracterização dos agentes etiológicos

Agente Etiológico	Prevalência n(%)
<i>Staphylococcus Coagulase</i> Negativo	12 (18,2)
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	11 (16,7)
<i>Escherichia Coli</i>	9 (13,6)
<i>Candida Não Albicans</i>	7 (10,6)
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	4 (6,1)
<i>Enterobacter Aerogenes</i>	4 (6,1)
<i>Enterococo sp</i>	3 (4,5)
<i>Staphylococcus Aureus</i>	2 (3,0)
<i>Candida Albicans</i>	2 (3,0)
<i>Serratia</i>	2 (3,0)
<i>Enterobacter Cloacae</i>	2 (3,0)
<i>Strenotrophomonas Maltophila</i>	1 (1,5)
<i>Proteus Mirabilis</i>	1 (1,5)
<i>Klebsiella Oxytoca</i>	1 (1,5)
<i>Streptococcus Viridans</i>	1 (1,5)
<i>Streptococcusdo Grupo B</i>	1 (1,5)
<i>Klebsiella Ozaenae</i>	1 (1,5)
<i>Streptococcus</i> sp.	1 (1,5)
<i>Aspergillus</i>	1 (1,5)

Fontes: Dados da pesquisa, 2015.

Tabela 4- Caracterização do Diagnóstico Oncológico

Diagnóstico Oncológico	Infecção n(%)			Valor de p
	Sim (n=44)	Não (n=21)	Total (n=65)	
Leucemia Linfocítica Aguda	13 (29,5)	1 (4,8)		0,008
Tumores do Sistema Nervoso Central	6 (13,6)	7 (33,3)		
Osteosarcoma	5 (11,4)	0 (0,0)		
Linfoma não Hodgkin	4 (9,1)	0 (0,0)		
Rabdomiosarcoma	3 (6,8)	0 (0,0)		
Sarcoma de Ewing/PNET	3 (6,8)	2 (9,5)		
Tumores de células germinativas	3 (6,8)	2 (9,5)		
Leucemia Mielóide Aguda	2 (4,5)	0 (0,0)		
Neuroblastoma	2 (4,5)	1 (4,8)		
Hepatocarcinoma	2 (4,5)	0 (0,0)		
Histiocitose	1 (2,3)	4 (19,0)		
Linfoma Hodgkin	0 (0,0)	2 (9,5)		
Retinoblastoma	0 (0,0)	1 (4,8)		
Carcinoma de Rinofaringe	0 (0,0)	1 (4,8)		

Fontes: Dados da pesquisa, 2015.