

FIBROBRONCOSCOPIA NO DIAGNÓSTICO E DECISÃO TERAPÊUTICA DE INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS HEMATOLÓGICOS

FIBEROPTIC BRONCHOSCOPY IN THE DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC DECISION FOR RESPIRATORY INFECTIONS IN HEMATOLOGICAL FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS

Luiza Haendchen Bento¹, Alessandra Paz², Lisandra Rigoni², Gustavo Fischer², Rosane Bittencourt², Lucia Silla^{2,3}, Liane Daudt^{2,4}

Clin Biomed Res. 2014;34(2):169-174

1 Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brazil.

2 Serviço de Hematologia e Transplante de Célula Tronco Hematopoiética, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brazil.

3 Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brazil.

4 Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brazil.

Autor correspondente:

Alessandra Paz

E-mail: ales.paz@gmail.com

Serviço de Hematologia

Rua Ramiro Barcelos 2350,

90035-903 – Porto Alegre, RS, Brazil

RESUMO

INTRODUÇÃO: A neutropenia febril é uma complicação frequente dos pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico ou Transplante de Célula Tronco Hematopoiética (TCTH). A fibrobroncoscopia (FBC) flexível tem sido utilizada para auxiliar no diagnóstico de doenças pulmonares. No entanto, não há consenso em relação ao benefício do exame para estabelecer diagnóstico e alterar o tratamento das doenças pulmonares nesse contexto. Estudos prévios, retrospectivos e bastante heterogêneos, com pacientes imunocomprometidos não-HIV mostraram que o rendimento da fibrobroncoscopia para estabelecer diagnóstico etiológico varia de 13 a 81% e gera alteração de terapêutica em 5 e 51%. O objetivo deste estudo foi avaliar o rendimento da Fibrobroncoscopia, o risco ao procedimento em pacientes hematológicos e neutropenicos.

MÉTODOS: Estudo transversal retrospectivo que avaliou pacientes com neoplasia hematológica e neutropenia febril e que tenham sido submetidos à fibrobroncoscopia diagnóstica entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012 internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTADOS: Foram incluídos 45 pacientes: 18 (36%) tiveram resultado positivo no Lavado Broncoalveolar (LAB), sendo que houve mudança na conduta terapêutica em 95% dos pacientes que apresentaram positividade no LAB. Com relação ao risco do procedimento tivemos uma taxa de 2,2% de complicação, com um paciente que apresentou dessaturação imediatamente após o procedimento.

CONCLUSÃO: Apesar do numero limitado de pacientes, nossos achados indicam que a realização da fibrobroncoscopia com LAB em pacientes neutropenicos é segura e com um rendimento semelhante aos descritos na literatura.

Palavras-chave: Neutropenia febril; transplante célula tronco hematopoiética; fibrobroncoscopia

ABSTRACT

INTRODUCTION: Febrile neutropenia is a common complication in patients undergoing chemotherapy or hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). Flexible fiberoptic bronchoscopy has been used to aid in the diagnosis of pulmonary diseases. However, there is no consensus regarding the benefit of the exam in establishing diagnosis and in changing the treatment of lung disease in this

context. Previous retrospective studies, quite heterogeneous and with non-HIV immunocompromised patients, showed that the yield of fiberoptic bronchoscopy in establishing etiology ranges from 13% to 81%, and in changing therapy, from 5% to 51%. To evaluate the efficiency of Fiberoptic bronchoscopy and the procedure-related risk for neutropenic patients with hematologic malignancy.

METHODS: This retrospective cross-sectional study analyzed the medical records of patients with hematologic malignancy with febrile neutropenia who had undergone diagnostic fiberoptic bronchoscopy between January 2011 and December 2012 at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTS: A total of 45 patients were included: 18 (36%) tested positive for bronchoalveolar lavage, with change in therapeutic management occurring for 95% of them. The procedure-related risk was 2.2%, with one patient showing desaturation immediately after the procedure.

CONCLUSION: Despite the limited number of patients, our findings indicate that fiberoptic bronchoscopy in neutropenic patients is safe, and the results are similar to those previously reported.

Keywords: Febrile neutropenia; hematopoietic stem cell transplantation; fiberoptic bronchoscopy

O tratamento das neoplasias hematológicas requer o uso de quimioterápicos citotóxicos. A ação citotóxica destas drogas, bem como a realização de transplante de célula Tronco hematopoiética (TCTH) resulta em maiores taxas de remissão da doença, porém, com aumento das taxas de complicações, sobretudo infecciosas^{1,2}.

A neutropenia febril é uma das principais complicações desses tratamentos, sendo a maior responsável pelo aumento da morbidade e necessidade de internação hospitalar; e por vezes; compromete o tratamento quimioterápico devido à necessidade de redução de doses e adiamento dos ciclos de quimioterapia³. Nesses pacientes, a febre pode ser o único indicativo de infecção, já que outros sintomas podem estar atenuados pela neutropenia e imunossupressão⁴.

As complicações pulmonares são freqüentes e aumentam significativamente a morbidade e a mortalidade^{1,2,4,5}. Cerca de 40 a 60% dos pacientes neutropênicos com doença hematológica e submetidos ao TCTH desenvolvem doença pulmonar e estima-se que mais de 30% das mortes associadas ao procedimento sejam causadas por complicações respiratórias^{5-7,9}. Doenças pulmonares não infecciosas como hemorragia alveolar difusa, pneumonite por radiação, toxicidade induzida por drogas, edema pulmonar e recorrência da neoplasia causam sintomas e infiltrados pulmonares similares aos de doenças infecciosas; torna-se, portanto, imprescindível o diagnóstico específico para o tratamento ser efetivo^{5,6}.

Já está estabelecido que os pacientes neutropênicos que se apresentam com febre devem receber antibióticos de amplo espectro nas primeiras horas e que hemoculturas periféricas e de todos os lumens de cateteres venosos centrais devem ser coletadas. Culturas de outros locais devem ser avaliadas conforme os sintomas do paciente e imagem do tórax deve ser realizada nos pacientes com sintomas respiratórios^{5,8}.

O uso da fibrobroncoscopia flexível tem sido usado para auxiliar no diagnóstico de doenças pulmonares. No entanto, não há consenso em relação ao benefício do exame para estabelecer diagnóstico e alterar o tratamento das doenças pulmonares nesse contexto. Estudos anteriores, retrospectivos e bastante heterogêneos, com pacientes imunocomprometidos não-HIV mostraram que o rendimento da fibrobroncoscopia para estabelecer diagnóstico etiológico varia de 13 a 81% e gera alteração de terapêutica em 5 e 51%^{4,8}. O fato de a maioria dos pacientes estarem em uso de antibiótico parece ser uma das causas do baixo rendimento do lavado broncoalveolar (LBA).

O momento em que a fibrobroncoscopia deve ser realizada nos neutropênicos febris também é controverso. Na maior parte dos casos, a fibrobroncoscopia é realizada após a persistência dos sintomas ou após a progressão do infiltrado pulmonar, apesar do tratamento antibiótico de amplo espectro. Shannon et al.⁴, demonstraram que o LBA realizado precocemente (< 4 dias após o início

dos sintomas) apresenta 2,5 vezes mais chance de estabelecer diagnóstico que o LBA realizado tardiamente. Além disso, lavados realizados tardiamente foram associados à maior incidência de germes multiresistentes e maior taxa de mortalidade associada à doença pulmonar em 30 e 100 dias⁴.

A maioria dos pacientes neutropênicos febris submetidos à fibrobroncoscopia apresentam-se extremamente doentes. Na maioria dos estudos, a fibrobroncoscopia mostrou-se segura e a taxa de complicações variou entre 0 a 33%, sendo a maior parte complicações menor. Dessaturação, sangramentos menores e pneumotórax foram as mais frequentes. A fibrobroncoscopia parece apresentar complicações mais importantes quando a biópsia transbrônquica é realizada^{5-7,9-11}.

É consenso que o diagnóstico específico precoce de complicações infecciosas e não infecciosas em neutropênicos febris com doenças hematológicas é primordial para o sucesso do tratamento. No entanto, existem poucos estudos, bastante heterogêneos e a maior parte com amostra pequena, descrevendo o rendimento, o benefício e a segurança da fibrobroncoscopia em determinar o diagnóstico de doenças pulmonares nesses pacientes^{13,14}.

O aumento no número de diagnósticos realizados não necessariamente significa que haverá mudanças de tratamento e melhora de sobrevida. É metodologicamente difícil avaliar até que ponto o diagnóstico por fibrobroncoscopia altera a sobrevida desses pacientes. Desse modo conhecimento do impacto desses exames no tratamento da neutropenia febril e de suas complicações no nosso meio é fundamental para determinar as decisões clínicas e a necessidade de novos estudos. O objetivo do presente estudo é o de avaliar o rendimento da fibrobroncoscopia com LBA em uma população de pacientes neutropênicos.

MÉTODOS

Estudo transversal com análise retrospectiva, realizado através de pesquisa de prontuário eletrônico para avaliar o rendimento dos exames realizados por fibrobroncoscopia nos pacientes neutropênicos febris com neoplasia hematológica.

Foram selecionados pacientes com neoplasia hematológica e neutropenia febril e que tenham sido submetidos à fibrobroncoscopia diagnóstica entre janeiro de 2011 a dezembro de 2012 internados no Hospital de Clínicas de Porto

Alegre. Foi considerado neutropênico febril paciente com contagem de neutrófilos $< 1.000/\mu\text{L}$ e que apresentaram um pico de temperatura axilar $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou temperatura axilar sustentada $> 38,0^{\circ}\text{C}$ por no mínimo uma hora^{9,12}.

A partir da seleção inicial, os seguintes dados foram avaliados: sexo, idade, diagnóstico hematológico, realização de transplante de medula óssea autólogo ou alogênico, número de neutrófilos no momento do exame e o tempo de neutropenia até o exame. O nível de imunossupressão foi avaliado pela contagem de neutrófilos no momento da fibrobroncoscopia, sendo considerada neutropenia a contagem de neutrófilos $< 1.000/\mu\text{L}$ com tendência à queda atingindo nadir $< 500/\mu\text{L}$ ^{9,12}.

Também foi avaliado o resultado das hemoculturas, culturas de escarro e as culturas realizadas no LBA Assim como, o tempo entre o início dos sintomas e da febre e o momento em que foi realizada a fibrobroncoscopia, sendo considerado precoce se realizado até 4 dias após o início dos sintomas e tardio se após esse período.

Foram consideradas complicações da fibrobroncoscopia aquelas que ocorreram dentro das primeiras 48 horas após o exame e classificadas como complicações maiores e menores. Sangramento maior foi aquele que causou instabilidade hemodinâmica com necessidade de reposição volêmica ou uso de vasopressor, transfusão sanguínea ou intubação oro traqueal para proteção de via aérea. Pneumotórax foi classificado em com ou sem repercussão clínica. A necessidade de intubação oro traqueal por dessaturação foi considerada complicação maior, assim como óbitos decorrentes de complicações da fibrobroncoscopia.

A sobrevida dos pacientes foi avaliada após 30 dias da realização do exame.

A análise estatística descritiva foi realizada a partir da distribuição de frequência absoluta e relativa para as variáveis qualitativas, e através da média e desvio-padrão para as quantitativas. Para avaliar a distribuição das variáveis foi usado o teste de Shapiro-Wilk. O teste *t* de *student* foi usado para análise de variáveis contínuas e o teste qui quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas com nível de significância de 5%. O software usado foi o spss 18.0.

RESULTADOS

Foram avaliados 93 pacientes com neoplasia hematológica que realizaram fibrobroncoscopia.

Quarenta e oito foram excluídos do estudo, 39 por não apresentar neutropenia febril e 9 por falta de dados. Dos 45 pacientes incluídos, submetidos à fibrobroncoscopia e neutropênicos, 17 (37,7%) eram mulheres e 28 (62,2%) homens. A idade média foi de 45,3 e variou de 3 a 75 anos. Em relação à neoplasia hematológica, 13 (28,9%) pacientes apresentavam leucemia mielóide aguda, 13 (28,9%) leucemia linfóide aguda, 1 (2,2%) linfoma de Hodgkin, 11 (24,4%) linfoma não Hodgkin e 4 (8,9%) mieloma múltiplo. Oito (17,8%) pacientes haviam realizado transplante de célula tronco hematopoiético alogênico e 1 (2,2%) transplante autólogo (tabela 1).

No momento da fibrobroncoscopia, 21 (46,7%) pacientes apresentavam neutropenia moderada (<1000/µl neutrófilos) e 24 (53,3%) apresentavam neutropenia grave (<500/µl neutrófilos). Em 13 pacientes não foi possível determinar o tempo de neutropenia pela análise de prontuário, 23 (51,1%) pacientes apresentaram neutropenia prolongada (> 10 dias).

Apenas três pacientes não estavam em uso de antibiótico no momento do exame, os demais estavam em uso de terapia antibiótica de amplo espectro, sendo carbapenêmico associado à vancomicina o esquema mais comum. O tempo

médio de uso de antibiótico até o exame foi de 7,7 dias, variando de 1 a 31 dias. O tempo médio entre o início dos sintomas respiratórios e a realização do exame foi de 11,2 dias.

A maioria dos pacientes recebia profilaxia para infecção oportunista conforme protocolo institucional, que consiste em fluconazol, aciclovir e sulfametaxazol+trimetoprim. Sete (15,5%) estavam em uso terapêutico de antiviral e vinte e três (51,1%) em uso de antifúngico. Três (6,7%) pacientes usavam tuberculostáticos (Tabela 2).

Em 17 pacientes houve alteração de conduta após o resultado da fibrobroncoscopia, desses, 16 pacientes apresentavam resultado positivo no LBA. A principal alteração de conduta foi adequação do tratamento conforme o resultado do LAB e suspensão de outras terapêuticas previamente instituídas. Em 1 paciente com LBA negativo foi suspensa o tratamento antifúngico. Os agentes etiológicos isolados no LAB estão descritos na Tabela 3.

Um paciente (2,2%) apresentou dessaturação nas 24 horas após o exame, com necessidade de suporte de oxigênio, porém sem necessidade de suporte ventilatório. A mortalidade em 30 dias a partir da fibrobroncoscopia foi de 13% (6 pacientes), nenhum óbito teve relação com a realização do procedimento. Entre os pacientes com LAB positivo, um paciente teve óbito em 30 dias.

Tabela 1: Características dos Pacientes.

Variáveis	n (%)
Idade (anos)	45,3 (3-75) ^a
Sexo	
Masculino	28 (62,2)
Gravidade da Neutropenia	
Moderada (< 1000 neutrófilos/µL)	21 (46,7)
Severa (< 500 neutrófilos/µL)	24 (53,3)
Tempo de neutropenia	
< 10 dias	9 (20,0)
> 10 dias	23 (51,1)
Diagnósticos	
Leucemia Mieloide Aguda	13 (28,8)
Leucemia Linfóide Aguda	13 (28,8)
Linfoma Não Hodgkin	1 (2,2)
Linfoma Hodgkin	11 (24,4)
Mieloma Múltiplo	4 (8,9)
Transplante Célula Tronco Hematopoiética	
Alogênico	8 (88,0)
Autólogo	1 (12,0)
Tempo sintomas até Fibrobroncoscopia	
Não Avaliado	9 (20,0)
> 4 Dias	32 (71,1)
< 4 Dias	4 (8,9)

^a Média (amplitude)

DISCUSSÃO

Como cerca de 40% das complicações infecciosas em neutropenicos febris envolvem o sistema respiratório, o uso de métodos diagnóstico

Tabela 2: Tratamento Utilizado pelos Pacientes no Momento Fibrobroncoscopia.

	n (%)
Antibacterianos de amplo espectro	42 (93)
Vancomicina	24 (57)
Carbapenêmicos	21 (50)
Outros	22 (52,3)
Antivirais	7 (15)
Ganciclovir	2 (28,5)
Cidofovir	1 (14,2)
Aciclovir	4 (57,1)
Antifúngicos	23 (51)
Anfotericina B	15 (65,2)
Voriconazol	5 (21,7)
Micafungina	1 (4,3)
Fluconazol	2 (8,6)
Tuberculostáticos	3 (6,6)

Tabela 3: Resultados positivos dos lavados broncoalveolares e respectivas condutas.

	n (%)	Conduta
Imunodiagnósticos		
Antígeno Circulante Galatomanana	9 (20)	Iniciado Voriconazol
Bacteriológicos		
Klebsiella pneumoniae	1 (2,2)	Ajuste Tratamento de acordo com antibiograma
Stenotrophomonas maltophilia	1 (2,2)	Ajuste Tratamento de acordo com antibiograma
Staphylococcus aureus	1 (2,2)	Ajuste Tratamento de acordo com antibiograma
Pesquisa Direta		
Aspergillus spp.	3 (6,6)	Voriconazol e suspensão das demais terapias instituídas
Biologia Molecular		
Citomegalovirus DNA	2 (4,4)	Iniciado Ganciclovir
Mycobacterium tuberculosis DNA	2 (4,4)	Iniciado Tuberculostático
Culturas		
Aspergillus spp.	2 (4,4)	Mantido Voriconazol e suspenso demais medidas
Mycobacterium tuberculosis	2 (4,4)	Mantido Tuberculostático, suspenso demais medidas

que auxiliem na detecção dos agentes etiológicos, torna-se cada vez mais necessário. A imensa maioria destes pacientes já vem em uso de profilaxia ou de tratamento com antimicrobianos preemptivamente, dificultando o isolamento do agente etiológico.

O uso da fibrobroncoscopia pode auxiliar a identificar o agente etiológico, no entanto sua utilização neste grupo de pacientes permanece controverso.

Nossos resultados demonstram uma positividade de 36% para identificação do agente etiológico, havendo modificação da conduta na imensa maioria destes. O procedimento foi particularmente útil naqueles com suspeita de infecção fúngica invasiva, permitindo assim um tratamento mais adequado destes pacientes.

A nossa positividade baixa pode ser atribuída principalmente ao fato dos pacientes terem sido submetidos tardiamente a fibrobroncoscopia e já em uso de antimicrobianos de amplo espectro. Como o número de pacientes submetidos precocemente ao procedimento foi pequeno não podemos estimar o ganho de positividade com a realização precoce. Devido a plaquetopenia severa e o risco de sangramento, não foram realizadas biopsias transbronquicas Forslöv et al. em um estudo em pacientes submetidos a TCTH demonstrou um rendimento de 64% para

definição do agente etiológico sem acréscimo de acurácia quando biopsias transbronquicas foram realizadas^{6,7}.

Com relação ao diagnóstico de infecção fúngica invasiva, sendo a aspergilose a mais frequente em nosso meio, a utilidade da positividade do antígeno Galactomana no LAB, nos pacientes com suspeita de infecção por este agente auxiliou no diagnóstico.

Por tratar-se de um estudo retrospectivo apresenta as limitações decorrentes deste desenho, como registros inadequados e consequente perda de dados para a análise, principalmente os referentes à adequação do lavado.

Com relação a complicações relacionadas ao procedimento, tivemos somente um paciente com intercorrência imediata, com necessidade de uso de oxigenioterapia, não sendo, portanto considerada Grave. No entanto, não podemos deixar de mencionar que estes pacientes não foram submetidos à biopsia transbronquica, o que reduz o risco de sangramento.

Apesar do número reduzido de pacientes, e das limitações já citadas podemos concluir que a realização de Fibrobroncoscopia com LAB em pacientes neutropênicos é segura e com um rendimento semelhante aos descritos na literatura, auxiliando na tomada de decisão terapêutica neste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Hummel M, Rudert S, Hof H, Hehlmann R, Buchheidt D. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. *Ann Hematol*. 2008;87:291-7.
2. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopheit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol*. 2014;93:1083-95.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-93.
4. Shannon VR, Andersson BS, Lei X, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:647-55.
5. Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest*. 2004;125:712-22.
6. Dunagan DP, Baker AM, Hurd DD, Haponik EF. Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest*. 1997;111:135-41.
7. Forslöw U, Remberger M, Nordlander A, Mattsson J. The clinical importance of bronchoalveolar lavage in allogeneic SCT patients with pneumonia. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:945-50.
8. Peikert T, Rana S, Edell ES. Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1414-20.
9. Kuehnhardt D, Hannemann M, Schmidt B, Heider U, Possinger K, Eucker J. Therapeutic implication of BAL in patients with neutropenia. *Ann Hematol*. 2009;88:1249-56.
10. Rañó A, Agustí C, Jimenez P, Angrill J, Benito N, Danés C, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax*. 2001;56:379-87.
11. Whittle AT, Davis M, Johnson PR, Leonard RC, Greening AP. The safety and usefulness of routine bronchoscopy before stem cell transplantation and during neutropenia. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24:63-7.
12. Cordonnier C, Escudier E, Verra F, Brochard L, Bernaudin JF, Fleury-Feith J. Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yield and cellular pattern. *Eur Respir J*. 1994;7:114-20.
13. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1688-93.
14. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1038-46.

Recebido: 01/05/2014

Aceito: 10/06/2014