

Thomas Staudinger¹, Frédéric Pène^{2,3}

Visões atuais a respeito da sepse grave em pacientes com câncer

Current insights into severe sepsis in cancer patients

1. Intensive Care Unit, Department of Medicine I, Medical University of Vienna/General Hospital of Vienna - Vienna, Austria.

2. Medical Intensive Care Unit, Cochin Hospital, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris - Paris, France.

3. University Paris Descartes - Paris, France.

FATORES CLÁSSICOS E EMERGENTES DE RISCO PARA INFECÇÕES

A neutropenia em razão da mielossupressão pela infiltração maligna ou mais comumente causada por quimioterapia citotóxica continua sendo a marca da imunodeficiência em pacientes com câncer e se associa com risco consideravelmente aumentado de infecções bacterianas ou fúngicas. Além de defeitos quantitativos, os neutrófilos apresentam também diversos defeitos funcionais em relação à quimiotaxia, fagocitose, capacidade bactericida e atividade oxidativa. As necessidades de acesso venoso central em longo prazo, atividade citotóxica não seletiva sobre células em divisão e pobreza circulatória em feridas são responsáveis pelo frequente comprometimento da integridade cutânea e mucosa. Não obstante, a emergência de novos fármacos, que têm como alvos específicos os linfócitos, ampliou o espectro de complicações infecciosas, incluindo infecções oportunistas por fungos, parasitas e micobactérias, que são observadas em pacientes com distúrbios linfoproliferativos.^(1,2) É interessante que mesmo um curso breve de corticosteroides em dose de estresse, comumente aplicada em casos de falência respiratória grave ou refratária, tem a probabilidade de aumentar o risco de infecções adquiridas na unidade de terapia intensiva (UTI) em pacientes hematológicos com choque séptico.⁽³⁾ Ainda mais importante, o espectro de patógenos responsáveis por infecções graves mudou. Surgiram bactérias *Gram*-negativas multirresistentes, especialmente enterobactérias, como *Klebsiella* ou *Serratia* spp., que, juntamente de espécies de *Pseudomonas* e outras, exercem um impacto relevante nos desfechos de pacientes imunocomprometidos para os quais qualquer retardo no início de antibioticoterapia adequada pode ser extremamente danoso.⁽⁴⁾ Profilaxia extensiva com uso de azólicos ou equinocandinas em pacientes hematológicos tem levado a uma modificação no espectro fúngico para cepas mais resistentes e à emergência de fungos raros.⁽⁵⁾

Além disso, alguns fatores adicionais de risco infeccioso estão potencialmente envolvidos em pacientes com doenças malignas. Pacientes com câncer frequentemente necessitam de transfusão de células sanguíneas. A imunomodulação relacionada à transfusão tem probabilidade de conferir risco adicional de complicações infecciosas, como sugerido por uma recente metanálise de estudos que analisaram os limites para transfusão em diversas populações.⁽⁶⁾ Mais ainda, algumas predisposições individuais hereditárias previamente descritas em pacientes imunocompetentes podem também conferir um aumento da suscetibilidade a infecções graves em pacientes imunocomprometidos. Uma deficiência na lectina ligante de manose foi associada a uma incidência mais elevada de infecções bacterianas e fúngicas graves em pacientes com doenças malignas hematológicas. Além do mais, polimorfismos funcionais no TLR4 ou pentraxina longa PTX3

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 29 de outubro de 2014

Aceito em 17 de novembro de 2014

Autor correspondente:

Frédéric Pène
Réanimation Médicale, Hôpital Cochin
27 Rue du Faubourg Saint-Jacques
75014 - Paris, France
E-mail: frederic.pene@cch.aphp.fr

Editor responsável: Jorge Ibrain de Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20140051

foram associados com maior risco de aspergilose invasiva em receptores de células-tronco alogênicas.⁽⁷⁻⁹⁾

PARTICULARIDADES DA SEPSE GRAVE EM PACIENTES COM CÂNCER

Comumente, assume-se que a fisiopatologia imune da sepse grave em pacientes com câncer é principalmente ligada à deficiência imune imposta pelos tratamentos anticancerígenos. Recentes estudos experimentais em animais lançaram alguma luz sobre o impacto imunomodulatório de uma doença maligna de base sobre a resposta do hospedeiro às infecções graves. Em verdade, camundongos previamente sujeitos à inoculação de tumores apresentaram mortalidade aumentada perante desafios infecciosos com pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa* ou peritonite polimicrobiana.^(10,11) Modificações no comportamento das células imunes, inclusive diminuição da apoptose de linfócitos ou expansão de células supressoras de derivação mieloide, associaram-se com comprometimento das respostas anti-infecciosas em hospedeiros com doenças malignas avançadas.

A falência circulatória aguda é a marca do choque séptico e envolve tanto mecanismos macro quanto microcirculatórios. A disfunção miocárdica sistólica ou diastólica é encontrada frequentemente em pacientes com câncer apresentando choque séptico e demonstra um forte valor prognóstico nessas condições.⁽¹²⁾ Contudo, uma avaliação da microcirculação em pacientes sépticos com neutropenia e trombocitopenia não revela qualquer diferença em comparação a pacientes com contagens hematológicas normais.⁽¹³⁾

PROGNÓSTICO ATUAL

A sobrevivência de pacientes com câncer admitidos à UTI por sepse grave melhorou acentuadamente nas últimas décadas, correspondendo hoje a mais de 50% - uma melhora que se fez acompanhar de encorajadoras taxas de sobrevida em longo prazo e melhor qualidade de vida.⁽¹⁴⁾ No final dos anos 1990, a taxa de mortalidade em 30 dias de pacientes com câncer admitidos por choque séptico foi relatada na faixa entre 65 e 72%, enquanto séries subsequentes mostraram um dramático declínio relativo para 25 a 42%.^(15,16) Observou-se tendência similar para pacientes com neutropenia e sepse grave, para os quais a mortalidade hospitalar antes e após 2003 caiu de 59 para 43%.⁽¹⁷⁾ Nessa mesma linha, sepse grave após quimioterapia, que é frequentemente relacionada a neutropenia, associou-se com uma taxa de sobrevivência hospitalar de 55%.⁽¹⁸⁾ Demonstrou-se um efeito de volume, porque as taxas de sobrevivência foram mais elevadas em centros especializados

que tratam número maior de pacientes.⁽¹⁹⁾ As causas dessa melhora podem incluir medidas anti-infecciosas urgentes instituídas pela combinação de antibióticos de amplo espectro com um aminoglicosídeo, assim como a remoção precoce de cateteres de acesso central; outra causa pode ser uma adesão às diretrizes da Campanha Sobrevivendo à Sepse. Em geral, o reconhecimento precoce e o tratamento agressivo da sepse são certamente vitais para melhorar os desfechos do paciente.

SÍNDROMES SEMELHANTES A SEPSE

Devido à relativa uniformidade da resposta inflamatória, uma série de distúrbios inflamatórios agudos não infecciosos pode imitar a sepse em pacientes com doenças malignas hematológicas. Pacientes com leucemia monocítica aguda frequentemente apresentam envolvimento pulmonar como resultado da leucostase, infiltração pulmonar e pneumopatia com lise aguda.⁽²⁰⁾ O linfoma pode revelar-se por linfo-histiocitose hemofagocítica.⁽²¹⁾ Tratamentos de indução podem precipitar a síndrome de lise tumoral em pacientes com doenças malignas hematológicas de alto grau, como leucemia aguda, linfoma de Burkitt e linfoma anaplásico, mas também raramente em tumores agressivos ou sólidos como o carcinoma pulmonar de células pequenas. Além dos fenômenos metabólicos comuns e insuficiência renal aguda, a síndrome de lise tumoral pode resultar em disfunções de múltiplos órgãos, presumivelmente provocadas por liberação maciça de citocinas pró-inflamatórias.⁽²²⁻²⁴⁾ A síndrome da diferenciação é uma complicação particular da leucemia promielocítica aguda sob tratamentos de indução com ácido all-trans-retinoico ou trióxido de arsênio, que provavelmente induzem à ativação avassaladora de células mieloides.⁽²⁵⁾ Finalmente, algumas complicações de transplante de células-tronco, como a síndrome de obstrução sinusal, a síndrome da pega do enxerto, ou a doença do enxerto *versus* hospedeiro, podem resultar em resposta inflamatória sistêmica e em disfunção de múltiplos órgãos.

CONSEQUÊNCIAS SUBESTIMADAS DA SEPSE SOBRE O PROGNÓSTICO DO CÂNCER

Até aqui, os estudos que avaliaram o desfecho da sepse grave em pacientes com câncer se focalizaram primariamente na condição vital em curto prazo. Poucos estudos avaliaram a sobrevivência em longo prazo e nenhum deles avaliou como a sepse e a terapia intensiva podem influenciar o prognóstico da doença maligna. A terapia intensiva se associa com consequências potencialmente devastadoras por meio de modificações profundas na condição

funcional ou disfunções residuais nos órgãos que podem claramente comprometer a manutenção do tratamento anticancerígeno apropriado nos que sobrevivem à UTI. Mais ainda, é também provável que a sepse tenha um impacto direto no crescimento tumoral, embora existam relatos de efeitos duplos, tanto pró quanto antitumoral. Por um lado, alguns dados clínicos sugerem que infecções bacterianas graves podem conferir risco adicional ao câncer.⁽²⁶⁾ Essa situação clínica particular foi recentemente estudada em um modelo de pesquisa em animais com dupla exposição, usando sepse polimicrobiana seguida de inoculação tumoral. Neste modelo, camundongos pós-sepse apresentaram crescimento tumoral incrementado em comparação aos animais controle, com relação à expansão de células

T reguladoras.⁽²⁷⁾ Por outro lado, alguns dados sugerem que uma exposição a bactérias poderia atuar como uma vacina em pacientes com doenças malignas. Como foi recentemente comentado, em 1924, Coley foi o primeiro a descrever um caso de remissão de sarcoma em um paciente que teve uma infecção estreptocócica, e uma mistura de bactérias foi capaz de induzir à remissão em diversos pacientes com doenças malignas.⁽²⁸⁾ Mais ainda, demonstrou-se recentemente que a modulação da microbiota intestinal altera o crescimento tumoral em camundongos.^(29,30) Permanece por ser investigado se a exposição frequente a antibióticos também poderia ter impacto na resposta antitumoral em pacientes com câncer.

REFERÊNCIAS

- Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, Coignard B, Dromer F, Bretagne S; French Mycosis Study Group. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1882-9.
- Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(9):1490-7.
- Nazer L, Alnajjar T, Al-Shaer M, Rimawi D, Hawari F. Evaluating the effectiveness and safety of hydrocortisone therapy in cancer patients with septic shock. *J Oncol Pharm Pract*. 2014 Apr 29. [Epub ahead of print]
- Tabah A, Kourenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):1930-45.
- Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F; French Mycosis Study Group. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(2):532-8.
- Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(13):1317-26.
- Vekemans M, Robinson J, Georgala A, Heymans C, Muanza F, Paesmans M, et al. Low mannose-binding lectin concentration is associated with severe infection in patients with hematological cancer who are undergoing chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1593-601.
- Bochud PY, Chien JW, Marr KA, Leisenring WM, Upton A, Janer M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1766-77.
- Cunha C, Aversa F, Lacerda JF, Busca A, Kurzai O, Grube M, et al. Genetic PTX3 deficiency and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370(5):421-32.
- Fox AC, Robertson CM, Belt B, Clark AT, Chang KC, Leathersich AM, et al. Cancer causes increased mortality and is associated with altered apoptosis in murine sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38(3):886-93.
- Cuenca AG, Cuenca AL, Winfield RD, Joiner DN, Gentile L, Delano MJ, et al. Novel role for tumor-induced expansion of myeloid-derived cells in cancer cachexia. *J Immunol*. 2014;192(12):6111-9.
- Mourad M, Chow-Chine L, Faucher M, Sannini A, Brun JP, de Guibert JM, et al. Early diastolic dysfunction is associated with intensive care unit mortality in cancer patients presenting with septic shock. *Br J Anaesth*. 2014;112(1):102-9.
- Karvunidis T, Chvojka J, Lysak D, Sykora R, Krouzecky A, Radej J, et al. Septic shock and chemotherapy-induced cytopenia: effects on microcirculation. *Intensive Care Med*. 2012;38(8):1336-44.
- Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2810-8.
- Larché J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2003;29(10):1688-95.
- Pène F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens YE, Marqué S, et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(3):690-6.
- Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40(1):43-9.
- Vandijck DM, Benoit DD, Depuydt PO, Offner FC, Blot SI, Van Tilborgh AK, et al. Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med*. 2008;34(5):847-55.
- Zuber B, Tran TC, Aegerter P, Grimaldi D, Charpentier J, Guidet B, Nira JP, Pène F; CUB-Réa Network. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med*. 2012;40(1):55-62.
- Azoulay E, Canet E, Raffoux E, Lengliné E, Lemiale V, Vincent F, et al. Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukemia. *Eur Respir J*. 2012;39(3):648-53.
- Buyse S, Teixeira L, Galicier L, Mariotte E, Lemiale V, Seguin A, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 2010;36(10):1695-702.
- Soares M, Feres GA, Salluh JI. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *Clinics (São Paulo)*. 2009;64(5):479-81.
- Suzuki T, Takeuchi M, Saeki H, Yamazaki S, Koga H, Abe D, et al. Super-acute onset of tumor lysis syndrome accompanied by hypercytokinemia during treatment of Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy. *Clin Ther*. 2010;32(3):527-31.

24. Nakamura M, Oda S, Sadahiro T, Hirayama Y, Tateishi Y, Abe R, et al. The role of hypercytokinemia in the pathophysiology of tumor lysis syndrome (TLS) and the treatment with continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter (PMMA-CHDF). *Transfus Apher Sci.* 2009;40(1):41-7.
25. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(4):775-83.
26. Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR, Landgren O, Goldin LR. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2897-903.
27. Cavassani KA, Carson WF 4th, Moreira AP, Wen H, Schaller MA, Ishii M, et al. The post sepsis-induced expansion and enhanced function of regulatory T cells create an environment to potentiate tumor growth. *Blood.* 2010;115(22):4403-11.
28. DeWeerd S. Bacteriology: a caring culture. *Nature.* 2013;504(7480):S4-5.
29. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science.* 2013;342(6161):967-70.
30. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science.* 2013;342(6161):971-6.