

Microbiology of rhinosinusitis in immunosuppressed patients from the University Hospital

Microbiologia das rinosinusites nos imunossuprimidos do Hospital de Clínicas

Erica Ortiz¹, Ronny Tah Yen Ng², Fernando Canola Alliegro³, Cristiane Teixeira⁴, Eder Barbosa Muranaka⁵, Eulalia Sakano⁶

Keywords:

immunosuppression,
microbiology,
sinusitis.

Palavras-chave:

imunossupressão,
microbiologia,
sinusite.

Abstract

Immunosuppressed patients are often susceptible to upper airway infections, especially those of the paranasal sinuses. These can sometimes jeopardize treatment success and even lead to a fatal outcome. **Objective:** To study the paranasal microbiology of immunosuppressed patients with clinical evidence of rhinosinusitis, and compare it with that from immunocompetent patients. **Material and method:** Retrospective study, in which 42 immunosuppressed and 16 immunocompetent patients were selected. All had clinically evident acute or recurrent rhinosinusitis and were submitted to ethmoidal or sphenoid sinusotomy or maxillary sinus puncture to gather material for microbiological cultures. **Results:** There were 92% positive cultures, and 21% were negative. Of the positive cultures, 38% were bacterial, with *P. aeruginosa* being the most frequent agent; 64% were fungal, which occurred in the most immunocompromised patients. In the immunocompetent group, there were 62.5% positive cultures and 37.5% negative ones. All the positive ones were bacterial, with no fungi. **Conclusion:** Transplant recipients were prone to develop bacterial rhinosinusitis by Gram positive and Gram negative agents, the most common of the latter being *Pseudomonas aeruginosa*. Fungal infections occurred in the severely immunosuppressed, and it was absent in immunocompetent patients.

Resumo

Os pacientes imunossuprimidos têm maior risco de infecções de vias aéreas superiores, principalmente seios paranasais. Estas podem ter evolução fatal ou impedir a recuperação e o tratamento das doenças iniciais. **Objetivo:** Verificar a microbiologia dos seios paranasais dos pacientes imunossuprimidos com rinosinusite, em nosso serviço, e comparar com a microbiologia de pacientes imunocompetentes. **Material e Método:** Estudo retrospectivo, no qual foram selecionados 42 pacientes imunossuprimidos e 16 pacientes imunocompetentes. Todos tinham diagnóstico de rinosinusite aguda ou recorrente e foram submetidos à punção de seio maxilar ou sinusotomia etmoidal ou esfenoideal para coleta de secreção para cultura. **Resultados:** Obteve-se 92% de cultura positiva e 21% negativa nos imunossuprimidos. Dos positivos, 38% foram bacterianos e 64%, fúngicos, sendo a bactéria mais frequente a *P. aeruginosa*. Os fungos apareceram nos pacientes com imunossupressão grave. Nos imunocompetentes, obteve-se cultura positiva em 62,5% dos pacientes, e negativa em 37,5% deles, com 100% de positividade para bactérias e ausência de fungos. **Conclusão:** Pacientes imunossuprimidos adquirem rinosinusites por bactérias Gram positivas, Gram negativas das mais diversas espécies, sendo *Pseudomonas aeruginosa* a mais frequente. As infecções fúngicas são mais frequentes em pacientes imunossuprimidos graves e ausentes em imunocompetentes.

¹ Médica especialista em otorrinolaringologia, mestre e doutoranda em Otorrinolaringologia pelas Ciências Médicas da UNICAMP, otorrinolaringologista colaboradora no setor de Rinologia da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cabeça-Pescoço UNICAMP. Pós-graduanda na FCM-UNICAMP.

² Pós-graduando da Disciplina de Otorrinolaringologia da FCM-UNICAMP, Médico otorrinolaringologista e Pós-graduando da Disciplina de Otorrinolaringologia da FCM-UNICAMP.

³ Residente da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cabeça-Pescoço da FCM-UNICAMP, Residente da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cabeça-Pescoço da FCM-UNICAMP.

⁴ Médica Otorrinolaringologista e ex-residente da Disciplina de Otorrinolaringologia da UNICAMP, Médica Otorrinolaringologista.

⁵ Residente de Otorrinolaringologia da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cabeça-Pescoço da UNICAMP, Médico Residente de Otorrinolaringologia da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cabeça-Pescoço da UNICAMP.

⁶ Professora Doutora da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cabeça-Pescoço da UNICAMP, Docente da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cabeça-Pescoço da UNICAMP. Disciplina de Otorrinolaringologia e Cabeça-Pescoço da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Endereço para correspondência: Dra. Erica Ortiz - Disciplina de Otorrinolaringologia, Cabeça e Pescoço - Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP.

Caixa Postal 6111, Campinas - SP. CEP: 13093-970.

Tel. (0xx19) 3788-7523 - Fax: (0xx19) 3788-8763 - E-mail: erica.ortiz@terra.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 2 de novembro de 2010. cod. 7395

Artigo aceito em 6 de fevereiro de 2011.

INTRODUÇÃO

Atualmente, há um aumento de pacientes imunossuprimidos devido ao avanço da medicina nos tratamentos de neoplasias malignas, doenças degenerativas e autoimunes, além de transplante, radioterapia, quimioterapia. Segundo publicação do Ministério da Saúde do Brasil, o país possui um dos maiores sistemas de transplante de órgãos e está em terceiro lugar no mundo, precedido pela Espanha e pelos Estados Unidos. Entre janeiro e junho de 2010, foram realizados no país 23.593 transplantes de órgãos, tecidos e células¹.

Os pacientes submetidos aos transplantes sofrem várias modificações orgânicas preparatórias e mantêm-se imunossuprimidos durante este processo por período variável. As drogas imunossupressoras, quimioterapia, radioterapia, antibioticoterapia prolongada, doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) e longos períodos de internação são fatores que tornam estes pacientes mais susceptíveis a infecções, principalmente de vias aéreas superiores. Estas infecções podem retardar ou impedir o sucesso do transplante e até mesmo ter uma evolução fatal. As infecções fúngicas têm sido relatadas como a principal causa de morbi-mortalidade nestes pacientes, geralmente atribuída à gravidade da imunossupressão, à demora do diagnóstico preciso, aos agentes etiológicos pouco comuns, ao tratamento clínico-cirúrgico agressivo, e especialmente, à característica invasiva destas infecções²⁻⁵.

Sabe-se que a rinossinusite ocorre com frequência nestes pacientes. As radiografias de seios da face são realizadas como rotina quando o paciente apresenta-se febril, e, muitas vezes, mostram velamentos de seios maxilares, sugerindo uma rinossinusite aguda. A avaliação clínica nestes pacientes nem sempre é fácil e muitos evoluem com complicações ou recorrência das rinossinusites devido às características especiais do paciente imunossuprimido acima citadas. O isolamento do microorganismo infeccioso é importante para especificar o tratamento medicamentoso ou até mesmo o cirúrgico^{2,5}.

O objetivo principal deste estudo é verificar a microbiologia dos seios paranasais dos pacientes imunossuprimidos com rinossinusite atendidos em nosso serviço. Além disto, comparar os resultados da bacterioscopia das rinossinusites agudas em imunocompetentes expostos à mesma flora hospitalar e com os dados já conhecidos na literatura.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo retrospectivo descritivo realizado no Ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas. Foi obtida a aprovação do Comitê de Ética Médica (protocolo 088-2002). Foram selecionados 42 pacientes imunossuprimidos adultos e 16 pacientes imunocompetentes adultos com diagnóstico clínico de rinossinusite aguda (febre,

cefaleia, rinorreia, obstrução nasal, tosse produtiva). O diagnóstico foi confirmado em todos os pacientes pela endoscopia nasal, que revelou rinorreia purulenta ou citrina em meato médio e/ou recesso esfeno-etmoidal. A coleta do material foi realizada através de punção de seios maxilares e/ou sinusectomia esfenoidal e/ou etmoidal e enviado para cultura e antibiograma. Foram coletadas mais de uma amostra em alguns pacientes, quando o acometimento era bilateral. Na cultura, foram pesquisadas bactérias gram positivas e negativas, micobactérias e fungos através dos meios Macconkey, Agar sangue e Sabourand. As bactérias anaeróbias não foram pesquisadas por dificuldades técnicas do laboratório do hospital.

A imunossupressão do grupo dos 42 pacientes resultou de doenças hematológicas, renais e hepáticas que necessitaram de transplante dos respectivos órgãos para tratamento. Estes pacientes encontravam-se no período pós-transplante e foram categorizados imunossuprimidos secundários conforme protocolo de transplante das respectivas especialidades. Os pacientes imunocompetentes apresentavam avaliação imunológica normal e sem doenças imunossupressoras secundárias (diabetes mellitus, SIDA). Todos os pacientes eram adultos e de ambos os gêneros, masculino e feminino, aleatoriamente.

Verificou-se as bactérias mais prevalentes e fungos pela análise da distribuição das frequências e tentou-se relacionar a diversas doenças imunossupressoras, assim como aos imunocompetentes.

RESULTADOS

As doenças imunossupressoras estão relacionadas na Tabela 1. Dentre os 42 pacientes imunossuprimidos, 20 deste apresentaram rinossinusite fúngica invasiva, 6, rinossinusite recorrente e 16, rinossinusite aguda. Destes, foram diagnosticados duas rinossinusites esfenoidais, uma frontal, sete etmoidais e 23 maxilares. Os nove pacientes restantes apresentaram acometimento de septo e conchas nasais por rinossinusite fúngica invasiva.

Nos pacientes imunocompetentes, foram observadas uma sinusite frontal, 2 etmoidais e 13 maxilares.

Foram obtidas 39 punções positivas (92%), ou seja, com crescimento de microorganismos na cultura, e nove (21%), negativas nos pacientes imunossuprimidos, conforme observado na Tabela 2. Verificaram-se bactérias gram positivas e negativas (38%) e fungos (64%), que estão representadas na Tabela 3.

Nos pacientes imunocompetentes, obtiveram-se 15 punções positivas (62,5%) e seis negativas (37,5%) representadas na Tabela 2. Das culturas positivas, todas (100%) eram de bactérias. Não se observaram fungos, conforme visto na Tabela 3.

A Tabela 4 mostra os achados dos microorganismos. A *Pseudomonas aeruginosa* foi a bactéria mais frequente tanto nos imunossuprimidos como nos imunocompetentes.

Bactérias, que não se encontram habitualmente nas rinosinusites agudas nos imunocompetentes, foram verificadas nos imunossuprimidos, como *Xanthomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*.

Tabela 1. Doenças imunossupressoras x número de pacientes: Leucemia mieloide aguda (LMA), Leucemia linfóide aguda (LLA), Leucemia mieloide crônica (LMC), Linfoma Hodgkin (LH), Mieloma Múltiplo (MM), Esclerose múltipla (EM), insuficiência renal (renal), SIDA (Síndrome da imunodeficiência aguda), AA (anemia aplásica); Pós-TCTH (pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas).

Diagnóstico Primário	n
LMC	14
MM	1
LH	1
LLA	6
LMA	6
EM	1
Renal	2
SIDA	1
AA	1
Pós-TCTH	9
Total	42

Tabela 2. Resultados de culturas de secreção das punções de seios paranasais.

Número de Punção	Cultura de Punções	
	Positiva	Negativa
Imunossuprimidos (n = 42)	39 (92%)	9 (21%)
Imunocompetentes (n = 21)	15 (62,5%)	6 (37,5%)

Tabela 3. Etiologia das punções com cultura positiva.

Tipo de paciente e número de punções positivas	Agente etiológico das punções positivas	
	Bactérias	Fungos
Imunossuprimidos (n = 39)	15 (38%)	24 (64%)
Imunocompetentes (n = 15)	15 (100%)	0

Os fungos cresceram em pacientes com imunossupressão grave, que estavam no pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas imediato e no pós-transplante renal imediato ou tinham leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda ou anemia aplásica.

DISCUSSÃO

As rinosinusites nos pacientes imunossuprimidos podem ser uma doença fatal ou atrasar a recuperação destes pacientes. A investigação especializada e o diagnóstico

Tabela 4. Aspectos da microbiologia da secreção sinusal.

Microorganismo	Resultado das punções	
	Imunossuprimidos (n=42)	Imunocompetentes (n=21)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3
<i>Streptococcus milleri</i> grupo F	2	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	0
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	1	0
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1
<i>Micrococcus sp</i>	1	0
<i>Fusarium</i>	8	0
<i>Aspergillus sp</i>	16	0
<i>Streptococcus sp</i>	0	1
<i>Streptococcus epidermidis</i>	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1
<i>Enterobacter aurogenes</i>	0	1
<i>Serratia marcescens</i>	0	1
<i>Citrobacter kosea</i>	0	1
Negativo	9	6

correto são fundamentais para o sucesso do tratamento do paciente imunossuprimido. Uma vez que as infecções são as principais complicações destes pacientes, torna-se fundamental a pronta investigação de foco infeccioso. Estudos atuais mostram que pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas estão entre os mais susceptíveis a infecções nasossinusais (37%), atingindo níveis semelhantes ao transplante cardíaco. Já nos transplantados renais, as infecções respiratórias ocorrem em apenas 4% dos pacientes. A incidência de rinosinusite no paciente imunocompetente é de 23%. Muitas vezes, o paciente é praticamente assintomático ou apresenta sintomas frustrados e inespecíficos, exceto a febre. O diagnóstico preciso e imediato pode diminuir a mortalidade destes pacientes^{1-3,5}.

Dentre os exames complementares, a endoscopia nasal é considerada o padrão ouro, pois avalia aspectos tridimensionais, coloração da mucosa e o tipo de secreções e sua localização nos óstios de drenagem dos seios paranasais⁶. No paciente imunossuprimido, a secreção nasossinusal pode apresentar aspecto citrino ou purulento, dependendo do grau de imunossupressão. Trata-se de um exame mais importante que a tomografia computadorizada de seios paranasais, que avalia somente o acometimento anatômico. Neves et al. mostraram que aproximadamente

40% das tomografias computadorizadas de seios paranasais de pacientes imunossuprimidos em unidade de terapia intensiva eram falso positivos, com culturas das secreções negativas para microorganismos⁷. A punção de seios paranasais, principalmente do maxilar, é de fácil execução, sob anestesia local, bem tolerada pelos pacientes, e pode orientar o tratamento das rinosinusites nos pacientes imunossuprimidos. Esta revela o tipo de microorganismo infectante pela cultura da secreção coletada. Além disto, possibilita a visibilização direta do óstio de drenagem nasossinusal pela endoscopia pela punção, e verificação da condição da mucosa sinusal e a possível causa da obstrução do óstio. Existem autores que acreditam na punção de seio maxilar como um coadjuvante no tratamento da rinosinusite pela lavagem do seio com solução fisiológica e antibiótico. Em nosso serviço, realiza-se a punção para primeiramente identificar o agente etiológico e orientar a antibioticoterapia.

A literatura mostra a ocorrência de organismos não usuais nos pacientes imunossuprimidos, principalmente nos leucopênicos, em que podem apresentar a forma fúngica fulminante da rinosinusite²⁻⁵. Esta é mais provável nos períodos imediatos após o transplante ou em doenças com uma imunossupressão grave. Neste estudo, verificaram-se fungos (*Aspergillus fumigatus*, *Fusarium sp*) em pouco mais da metade dos pacientes com rinosinusite fúngica invasiva. Estes dados contrapõem-se à literatura e às estatísticas do próprio serviço, cuja incidência de rinosinusite fúngica invasiva no imunossuprimido é de aproximadamente 1%. Ao contrário do que se pensa, a maioria das infecções de seios paranasais nos imunossuprimidos é bacteriana (37%), embora a microbiologia no transplantado não siga os padrões esperados para rinosinusite aguda ou recorrente nos imunocompetentes. Os resultados deste trabalho retrospectivo abrangem os pacientes mais graves, podendo explicar o maior achado de fungos. Em serviços como o Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, verificou-se que *P. aeruginosa* foi a bactéria mais frequente, mas também foram encontradas outras bactérias incomuns às rinosinusites agudas, como *E. coli*, *E. cloacae*, *S. maecescens*, *P. stutzeri* e *Alcaligenes*. Dentre os fungos, verificados também *Penicillium sp*, *Candida sp* e *Scedosporium*, além do *Aspergillus*⁸. Desta forma, quando se trata de paciente transplantado, deve-se usar antibiótico de amplo espectro, procurando abranger gram positivos e negativos de diversas espécies. Embora menos frequentes, deve-se atentar à possível presença de fungos, que podem infectar estes pacientes imunossuprimidos. Se compararmos os resultados dos pacientes imunocompetentes, os fungos não são agentes etiológicos comuns.

Neste trabalho, nove pacientes imunossuprimidos tiveram culturas negativas possivelmente devido à utilização prévia de antibiótico de amplo espectro por período maior que 4 dias anterior à punção sinusal. No nosso serviço, o paciente imunossuprimido febril é conduzido conforme

protocolo que preconiza coleta de hemocultura e uso endovenoso de cefalosporinas de quarta geração. Após o início deste procedimento, o paciente é encaminhado ao Otorrinolaringologista para avaliação específica. Amostras de culturas negativas de punção de seios maxilares (13) também foram encontradas por Iamamura et al., em 1999⁸.

As infecções fúngicas ocorridas nos pacientes deste trabalho coincidiram com condições de leucopenia grave, que são fatores predisponentes descritos na literatura. A maioria destes pacientes não apresenta acometimento de seios paranasais nos estágios iniciais da infecção, sem alteração na tomografia computadorizada de seios paranasais. Portanto, a desconfiança ocorre pela febre e condições de leucopenia grave (neutrófilos <500/dl), e pela coloração amarelada e/ou enegrecida da mucosa de conchas medias e/ou septo anterior e/ou região de meato médio, vista à endoscopia nasal^{2,6}. Nestes casos, a pesquisa de fungo de amostras de mucosa da cavidade nasal, além da secreção do seio acometido (se houver), deve ser enviada para cultura e análise imediata pela pesquisa de fungo no anatomicopatológico, que posteriormente deve ser confirmada com a cultura do material coletado após aproximadamente 3 semanas^{2,3,5,6}.

CONCLUSÃO

Os pacientes imunossuprimidos adquirem rinosinusites bacterianas e fúngicas, enquanto os imunocompetentes apresentam somente infecções bacterianas. As bactérias podem ser gram positivas e gram negativas das mais diversas espécies. E a *Pseudomonas aeruginosa* é a mais frequente em nosso serviço.

Os fungos foram os agentes etiológicos mais frequentes nos pacientes imunossuprimidos. Estes podem infectar os pacientes com imunossupressão mais grave, requerendo maior atenção e suspeita durante o diagnóstico, a fim de realizar o tratamento prontamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saude do Brasil. Transplantes. Disponível em <http://portal.saude.gov.br>. Acessado em agosto de 2010.
2. Berlinger NT. Sinusitis in immunodeficient and immunosuppressed patients. *Laryngoscope*. 1985;95:29-33.
3. Shibuya TY, Momin F, Abella E, Jacobs JR, Karanes C, Ratanatharathom V et al. Sinus Disease in the Bone Marrow Transplant population: incidence, risk factors and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113:705-11.
4. Thompson AM, Couch M, Zahurak ML, Johnson C, Vogelsang GB. Risk Factors for post-stem cell transplant sinusitis. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(3):257-61.
5. Savage DG, Taylor P, Blackwell J, Chen F, Szyldo RM, Rule AS, Spencer A et al. Paranasal Sinusitis following allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(1):55-9.
6. Diretrizes Brasileiras de Rinosinusites. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008; mar, 74(2), supl.
7. Neves MC, Voegels RL. Rinosinusite em UTI. *Rinologia e Cirurgia Endoscópica dos seios paranasais*. 1 ed. RJ: Livraria e Editora Revinter; 2006.v.1.p.153-160.
8. Iamamura R, Voegels R, Sperandio F, Sennes LU, Silva R, Butugan O et al. Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(2):279-82.