RELATO DE CASO

# Tromboflebite séptica em paciente imunossuprimida. Relato de caso*

## *Septic thrombophlebitis in an immunosuppressed patient. Case report*

João Gaspar Corrêa Meyer Neto[1], Guilherme Loures Penna[2], Luiz Fernando Cezar[3]

**Recebido da Casa de Saúde São José. Rio de Janeiro, RJ.*


## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS**: Choque séptico e síndrome de falência múltipla de órgãos e sistemas continuam a representar importante causa de morbimortalidade nos pacientes oncológicos submetidos à tratamento. O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de sepse grave por estafilococos *aureus* em paciente imunossuprimida portadora de infecção vascular do tipo tromboflebite séptica.
**RELATO DO CASO**: Paciente do sexo feminino, 68 anos, com quadro clínico de febre, tromboflebite séptica no membro superior direito, bacteremia com múltiplas hemoculturas positivas para estafilococo *aureus*, fibrilação atrial aguda com resposta ventricular elevada e neutropenia grave. Possuía antecedente de adenocarcinoma ductal primário da mama já tratado e de linfoma não-Hodgkin abdominal sob quimioterapia contínua nos últimos 10 anos.
**CONCLUSÃO**: Este relato ressalta a dificuldade no tratamento da sepse por estafilococo *aureus* decorrente de tromboflebite em paciente com imunossupressão conhecida.

**Descritores**: Bacteremia, Linfoma não-Hodgkin, Tromboflebite séptica.


## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES**: Septic shock and multiorganic failure syndrome seem to represent an important cause of morbidity and mortality for the treated oncologic patients. The main objective of this study is to report a case of severe staphylococcal sepsis in a patient with immunosupression and vascular infection due to septic thrombophlebitis.
**CASE REPORT**: Female patient, sixty-eight years-old, presenting with fever, septic thrombophlebitis in her right upper limb, bacteremia with multiple hemocultures with identification of staphylococcus aureus, acute atrial fibrillation with elevated ventricular rate and severe neutropenia. There was a medical past of a previously treated breast primary ductal adenocarcinoma many years ago and a present abdominal non- Hodgkin lymphoma under continuous chemotherapeutic management in the last ten years.
**CONCLUSION**: The authors call attention for the difficulty in the treatment of sepsis originated from staphylococcal thrombophlebitis infection in an immunosupressed patient.

**Keywords**: Bacteremia, Non-Hodgkin lymphoma, Septic thrombophlebitis.

## INTRODUÇÃO

Enquanto a colonização bacteriana é uma situação comum na prática médica, infecção quer do tipo localizado ou disseminado necessita para a sua ocorrência de modificações do sistema inato de defesa do hospedeiro[1]. No tocante ao estafilococo *aureus*, um conjunto amplo de situações favorece a eclosão de infecção, sendo digna de nota infecção prévia no trato respiratório, a presença de corpos estranhos tais como *shunts* vasculares, drenos, cateteres vasculares e suturas, grandes queimados, trauma, diabetes *mellitus*, usuários de drogas administradas por via venosa, neutropenia, doença vascular e uso prévio de fármacos imunossupressores, corticosteroides e antibióticos de largo espectro.
Embora as bactérias Gram-negativas sejam a causa mais frequente de infecções oportunistas e nosocomiais, é sempre importante não se esquecer da possibilidade de infecção estafilocócica invasiva com potencial para ocasionar endocardite com destruição de valvas cardíacas normais, infecção disseminada e sepse fulminante, até mesmo em hospedeiros com sistema imune íntegro.
O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de sepse grave por estafilococos *aureus* em paciente imunossuprimida portadora de infecção vascular do tipo tromboflebite séptica.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, branca, 68 anos, com antecedentes de câncer primário da mama tratado com cirurgia, radioterapia e quimioterapia e que desenvolveu linfoma não-Hodgkin na cavidade abdominal sob tratamento contínuo há mais de 10 anos. Encontrava-se neutropênica nas últimas semanas, apresentando quadro de distúrbio hidroeletrolítico secundário à síndrome de gastrenterite aguda com internação em unidade de terapia intensiva (UTI) de outro hospital e remoção posteriormente para a Casa de Saúde São Jose.

1. Internista do Hospital de Ipanema. Rio de Janeiro, RJ, Brasil
2. Mestre em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Medico da Casa de Saúde São Jose. Rio de Janeiro, RJ, Brasil
3. Médico Residente do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Ipanema. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Apresentado em 02 de junho de 2010
Aceito para publicação em 08 de novembro de 2010

Endereço para correspondência:
Dr. João Gaspar Corrêa Meyer Neto
Rua Bambina, 56/203 – Botafogo
22251-050 Rio de Janeiro, RJ.
Fone: (21) 2286-1043 - Fax: (21) 2266-3673
E-mail: guipenna@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Apresentava quadro febril, fibrilação atrial aguda com frequência ventricular elevada, sinais clínicos de tromboflebite no antebraço direito, confirmada por exame de ecografia vascular com Doppler, e quadro de bacteremia com diversas hemoculturas que vieram a mostrar positividade para estafilococo *aureus*.

A paciente inicialmente foi tratada com vancomicina, e posteriormente em decorrência do controle inadequado da infecção utilizou-se daptomicina e após esta linezolida quando se detectou envolvimento pulmonar compatível com embolização séptica mediante exame de tomografia computadorizada do tórax. A oxacilina não foi utilizada inicialmente pelo fato da família da paciente informar história positiva de alergia grave à penicilina, fato que foi objeto de revisão especializada com imunoalergista e que não confirmou a sua existência. Prescreveu-se então a oxacilina, sabidamente a melhor alternativa para o tratamento de infecções por estafilococo *aureus* meticilina sensível.

Entretanto a paciente continuou a exibir agravamento do quadro infeccioso, com eclosão de choque séptico. Evoluiu com neutropenia refratária, trombocitopenia e falência de múltiplos órgãos. O ecocardiograma transesofágico era normal, excluindo, portanto, a possibilidade de endocardite bacteriana de valvas cardíacas direitas. Em todo o período de internação foi utilizado o estimulante de medula filgastrima na tentativa de melhorar a grave neutropenia que a paciente exibia, porém sem resultados práticos.

A exploração cirúrgica do antebraço revelou trombose da veia basílica havendo identificação na cultura em tecido do fragmento da veia ressecada de estafilococo *aureus*. A histopatologia de segmento venoso exibia sinais de tromboflebite. Evoluiu para óbito 20 dias após a última internação, apesar da utilização de antibioticoterapia venosa antiestafilocócica adequada com uso de doses plenas de oxacilina e da ressecção do segmento venoso infectado.

## DISCUSSÃO

As infecções das paredes vasculares são usualmente associadas com bacteremia e morbimortalidade elevadas. Elas abrangem conceitualmente os aneurismas micóticos, os pseudoaneurismas infectados e a tromboflebite séptica supurativa. Há, portanto uma distinção nítida com a sepse do cateter, que é a identificação de micro-organismo na extremidade distal do cateter vascular, em geral associado à presença de febre e trombose luminal do cateter, com ou sem bacteremia concomitante e que costuma desaparecer com a sua remoção e uso de antibiótico.

A ecologia bacteriana dessas infecções afetando a parede vascular costuma ser superponível ao dos quadros de endocardite bacteriana, com ênfase na detecção de estafilococo *aureus*.

Enquanto a angiografia por ressonância nuclear magnética representa um avanço no diagnóstico por imagem das infecções vasculares arteriais, a tomografia computadorizada de alta resolução e a ecografia vascular venosa com Doppler representa a contrapartida para a detecção da infecção na circulação venosa. A terapia antimicrobiana no combate das infecções vasculares deve ser sempre de duração prolongada, por via parenteral, guiada pela análise dos padrões de suscetibilidade aos antibióticos e de resistência aos mesmos pelas bactérias envolvidas no processo, incluindo os dados da ecologia bacteriana da flora residente hospitalar. Uma abordagem conjunta médica e cirúrgica é quase sempre necessária no manuseio das infecções vasculares.

A tromboflebite séptica, supurativa em aproximadamente metade dos casos, costuma evoluir de uma trombose venosa infectada que se associa com obstrução venosa, bacteremia intensa e implantes de metástases infecciosas distantes com formação de novos abscessos.

Antigamente eram frequentes as tromboflebites das veias intracranianas[2] e dos seios durais secundárias à processos infecciosos com sua contiguidade anatômica, e que deram lugar mais recentemente às flebites supurativas das veias canuladas[3,4] e das grandes veias em função de complicações da terapêutica por via venosa. Outros locais de ocorrência, menos comuns atualmente, são as pileflebites e a tromboflebite séptica das veias pélvicas.

O maior fator predisponente para a eclosão de tromboflebite séptica é a presença de infecção local[5]. Os pacientes que são vitimas de queimaduras e o uso de esteroides, cânulas vasculares, fármacos venosos parecem representar fatores de risco maiores para o aparecimento das tromboflebites supurativas. A trombose vascular decorrente de estase sanguínea, lesão endotelial e de hipercoagulabilidade se complica pela supuração ou infecção do trombo vascular.

Três vias explicam o aparecimento dos quadros de tromboflebite séptica: 1. Canulação endovascular prolongada, em geral com duração superior a 72h (componente endovascular), principalmente quando são utilizadas cânulas de material plástico do tipo polietileno ao invés de teflon ou *silastic*; 2. Implante hematogênico a partir de um foco infeccioso distante; 3. Inflamação adjacente à parede vascular com migração de micro-organismos através da rede linfática ou pelo suprimento vascular da própria parede da veia resultando assim em supuração focal local (componente perivascular).

As infecções associadas com cateteres vasculares frequentemente têm ambos os componentes, perivascular e endovascular.

As tromboflebites supurativas em veias periféricas em geral são ocasionadas por patógenos Gram-negativos e enterococos *fecalis* nos pacientes com doença intra-abdominal relevante, sendo que estafilococos *aureus*, outros cocos Gram-positivos e cândida sp tornam-se causa mais frequente na ausência deste fato.

A tromboflebite supurativa das grandes veias centrais associada ao uso de cateteres vasculares centrais em pacientes submetidos à hiperalimentação parenteral pode ser devida a infecção por fungo do gênero cândida[6].

Na população dos grandes queimados cresce a importância da infecção por pseudomonas aeruginosa.

Se a veia é accessível e o paciente demonstra bacteremia persistente ou infecção perivascular à excisão cirúrgica do segmento vascular trombosado e infectado é imperativa. A ligadura isolada da veia comprometida é medida inadequada, pois não remove o foco de infecção. É também medida relevante a drenagem de qualquer foco primário de infecção local. A região envolvida deve ser elevada a um ângulo de 45º para estimular a drenagem venosa. A trombectomia venosa é aplicada nos casos de tromboflebite supurativa da veia cava superior ou inferior, quando há propagação proximal do trombo infectado, a despeito de terapia anticoagulante e uso de antibióticos[7].

O uso de anticoagulação concomitante ainda é matéria de controvérsia na literatura, havendo proponentes em casos de extensão da trombose na vigência do tratamento com antibiótico, e

em casos de tromboflebite séptica das veias pélvicas e de veias intratorácicas, bem como das veias cava superior e inferior.

O diagnóstico da tromboflebite séptica pode também ser alicerçado com a utilização de diversos exames complementares de imagem, tais como a venografia e a ressonância nuclear magnética. A tomografia computadorizada de alta resolução pode ser útil em casos de tromboflebite supurativa de veias jugulares e das veias cavas. Cintilografia com gálio 67 ou com leucócitos marcados podem ser de ajuda na detecção de tromboflebite supurativa da veia jugular interna. A tomografia de emissão de pósitron com *fluorordeoxyglicose* marcada é de ajuda na distinção entre tromboflebite supurativa e a trombose venosa profunda[8].

A prevenção da tromboflebite séptica envolve o tratamento eficaz de infecções bacterianas da pele, orelha média, seios paranasais, estruturas dentárias e da região intra-abdominal e pélvica, bem como a remoção de cânulas venosas no prazo máximo de 72h das suas inserções, ou até em tempo mais curto em caso do desenvolvimento de infecção locorregional ou de sepse de origem desconhecida associada[9].

No caso em questão a canulação endovascular em paciente com o sistema imunológico debilitado, por quimioterapia de longa duração e complicada por neutropenia refratária ao uso de estimulante da produção de granulócitos pela medula óssea, pareceu ser a causa do desenvolvimento de tromboflebite séptica.

A cultura em tecido do segmento vascular ressecado cirurgicamente também deu crescimento ao estafilococo *aureus* identificado nas diversas hemoculturas processadas.

Um fato bastante significativo no desenvolvimento de infecção relacionada a cateteres vasculares e às infecções de valvas cardíacas é a cápsula de polissacarídeo desta bactéria, que se permite fixar na superfície de materiais artificiais e também de resistir à fagocitose[10,11].

É recomendável também a lembrança sobre a capacidade de internalização dessas bactérias por células endoteliais, criando santuários de proteção contra os sistemas de defesa do hospedeiro. Por fim, é descrito sobrevivência aumentada do estafilococo *aureus* no interior dos neutrófilos polimorfonucleares, elemento facilitador na disseminação dessa bactéria para locais remotos ao evento infeccioso primário.

No contexto da paciente relatada, imunodeprimida por neoplasia linforreticular avançada, bem como por quimioterapia de longa duração e demais complicações expostas, o aparecimento de grave neutropenia definiu de maneira inequívoca a refratariedade ao tratamento médico-cirúrgico e a sua evolução para o óbito.

## REFERÊNCIAS


1. Dieffenbach CW, Tramont EC, Plaeger SF. Innate (General or Nonspecific) Host Defense Mechanisms. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (editors). Principles and practices of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 37-47.
2. Southwick FS. Septic thrombophlebitis of major dural venous sinuses. Curr Clin Trop Infect Dis 1995;15:179-203.
3. Rupp ME. Infections of intravascular catheters and vascular devices. In: Crossley KB, Archer Gl, (editors). The staphylococci in human disease. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 379-99.
4. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49(1):1-45.
5. Maki DG. Septic thrombophlebitis. Hosp Med 1976:36-49.
6. Strinden WD, Helgerson RB, Maki DG. Candida septic thrombosis of the great central veins associated with central catheters. Clinical features and management. Ann Surg 1985;202(5):653-8.
7. Kniemeyer HW, Grabitz K, Buhl R, et al. Surgical treatment of septic deep venous thrombosis. Surgery 1995;118(1):49-53.
8. Miceli M, Atoui R, Walker R, et al. Diagnosis of deep septic thrombophlebitis in cancer patients with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning: a preliminary report. J Clin Oncol 2004;22(10):1949-56.
9. Centers for disease control and prevention. Part 1. Intravascular device-related infection. An overview: part 2. Recommendations for prevention of intravascular device-related infections. Fed Regist 1995;60:4997-8.
10. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Staphylococcus aureus infections N Engl J Med 1998;339(27):2025-6.
11. Lowy FD. Staphylococcal infections, In: Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E, (editors), et al. Harrison's principles of internal medicine.17th ed. New York: Mcgrawhill Medical; 2008. p. 872-81.