



LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA: ANÁLISE DA PROPORÇÃO DE HEMOCULTURAS POSITIVAS EM NEUTROPÊNICOS FEBRIS E MICRORGANISMOS MAIS FREQUENTES EM PEDIATRIA

Autores

Andréa Manzo Pereira¹
Jorge Luiz Pereira²
Marta Cristina Duarte³
Jonas de Magalhães Gomes⁴
Andréa Niccolato⁵

RESUMO

leucemia linfocítica aguda é a neoplasia mais freqüente da infância, predominando no sexo masculino e na faixa etária abaixo dos 20 anos. As principais causas de óbito nestes pacientes são as hemorragias e as infecções. A maioria dos processos infecciosos ocorre em vigência de neutropenia. Neste estudo retrospectivo, foram avaliados 36 pacientes portadores de leucemia linfocítica aguda, em vigência de neutropenia e febre, dos quais foram obtidas culturas de sangue antes da introdução da terapia empírica antimicrobiana. A proporção de hemoculturas positivas foi 31,0%, sendo os principais agentes encontrados, *Staphylococcus coagulase negativa* e *Pseudomonas aeruginosa*.

UNITERMOS

Leucemia linfocítica aguda, neutropenia/complicações, sangue/microbiologia.

INTRODUÇÃO

A leucemia linfocítica aguda (LLA) é a neoplasia mais freqüente da infância, sendo hemorragia e infecção as principais causas de óbito. A maioria dos processos infecciosos ocorre na vigência de neutropenia, conseqüência do tratamento quimioterápico ou transplante de medula óssea. Devido a esta redução do número de neutrófilos a febre é a principal e, às vezes, a única manifestação de infecção, o que requer a introdução de uma terapêutica antimicrobiana empírica imediata^{7,12}.

As bactérias representam os principais microrganismos causadores de infecção em pacientes imunodeprimidos com neutropenia, sendo os Gram positivos os mais freqüentemente isolados, com destaque para os *Staphylococcus sp. coagulase negativa*, seguidos pelo *Staphylococcus aureus* e os *Streptococcus sp.*. Os Gram negativos aparecem em menor proporção, representados pela *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella sp.*

O presente estudo objetiva relatar a proporção de culturas de sangue

positivas em pacientes neutropênicos febris portadores de LLA e verificar, entre os microrganismos isolados, quais os principais agentes bacterianos causadores de infecção nestes pacientes.

CASUÍSTICA E MÉTODO

O presente estudo foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - MG, retrospectivamente, entre os anos de 1993 a 2001. A coleta de informações se deu através da revisão de prontuários médicos dos pacientes, bem como dos registros do setor de Microbiologia do Laboratório Central do Hospital Universitário. Foi preenchido um protocolo de pesquisa que consistia de identificação, diagnóstico, internamentos em vigência de febre, leucogramias globais no referido período, hemoculturas colhidas e os microrganismos isolados. Foram colhidas, de acordo com as normas técnicas¹¹, no mínimo duas hemoculturas por episódio, observando os seguintes padrões de coleta: aplicação de tintura de iodo 1,0% deixando secar um minuto, removendo o excesso do iodo com álcool a 70,0% e inoculando imediatamente o sangue no meio de cultura, na proporção de 1:5⁶. Como critérios de inclusão os pacientes deveriam ser portadores de LLA com diagnóstico confirmado, acompanhados pelo serviço de Pediatria e Hematologia do Hospital Universitário, terem apresentado pelo menos um episódio de neutropenia e febre durante o curso da doença e colhido hemocultura antes de iniciar a terapia empírica antimicrobiana. Foram excluídos os pacientes sem diagnóstico confirmado de LLA, aqueles dos quais não foram colhidas culturas de sangue antes do início da antibioticoterapia, os que realizaram apenas consultas no Setor de Pediatria, sendo internados e acompanhados em outro hospital, e os pacientes com quadros virais e fúngicos.

Os dados foram analisados no EPI INFO 2000, versão 1.1.2, considerando-se um nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 36 pacientes estudados 20 eram do sexo masculino (55,5%) e 16 do sexo feminino (44,5%); a idade variou de 11 meses a 12 anos e três meses (mediana de sete anos e seis meses). Foram colhidas 90 hemoculturas nos períodos de neutropenia e febre associados, das quais 28 (31,0%) foram positivas. No quadro 1 estão relacionados os agentes etiológicos mais freqüentemente encontrados, sendo 50,5% agentes Gram positivos e 49,5% Gram negativos, dados que se assemelham aos encontrados por Freifeld et al.⁴ ($p = 0,07$). Entre os Gram positivos, em nosso estudo, foram mais prevalentes os *Staphylococcus coagulase negativa* (35,7%), seguidos pelo *Staphylococcus aureus* (7,8%) e *Streptococcus sp.* (7,0%), dados que se confirmam na literatura universal⁹. Entre os agentes Gram negativos predomina a *Pseudomonas aeruginosa* (14,3%), seguida pela *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter sp.* (35,2%).

1 - Residente de Pediatria do Hospital Universitário

2 - Residente de Análises Clínicas do Hospital Universitário

3 - Professora substituta da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora. Doutora em Medicina (Pediatria) pela Universidade Federal de Minas Gerais

4 - Chefe do Serviço de Pediatria e responsável pelo Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

5 - Médica Hematologista

Figura 1

Frequência de agentes etiológicos nas hemoculturas de pacientes com LLA neutropênicos febris

<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	35,7%
Outros agentes Gram negativos*	35,2%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14,3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,8%
<i>Streptococcus sp.</i>	7,0%

* *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter sp.*

DISCUSSÃO

A LLA predomina no sexo masculino e na faixa etária abaixo dos 20 anos, com pico entre três e quatro anos de idade. Instala-se agudamente e caracteriza-se por letargia, mal-estar geral, febre persistente de origem desconhecida, infecção recorrente, sangramento prolongado após procedimentos de rotina, com tendência a equimoses, palidez, adenomegalia, dor abdominal por hepatoesplenomegalia, dor óssea ou articular, cefaléia e vômitos quando infiltra o sistema nervoso central^{7,12}.

O diagnóstico baseia-se nos dados clínicos associados aos testes laboratoriais. O hemograma apresenta-se com anemia normocítica e normocrômica, trombocitopenia (maioria abaixo de 100.000/mm³), leucometria global de 5.000 a 100.000 células/mm³, com predomínio de linfoblastos no sangue periférico. O mielograma revela hiperplasia com grande substituição das células normais pelo clone linfoblástico leucêmico (mínimo de 30,0%). As reações citoquímicas e citogenéticas permitem elucidar a linhagem celular e determinar o prognóstico^{7,12}.

A neutropenia - contagem de neutrófilos abaixo de 1.500 células/mm³ de sangue¹ - constitui-se no principal fator predisponente à infecção no paciente portador de LLA. Quanto mais longa a duração da neutropenia e mais rápido o declínio dos leucócitos, maior o risco de infecção. Segundo Donowitz et al.³, a incidência de infecção com contagem celular entre 500 e 1.000 neutrófilos/mm³ é de 14,0%; abaixo de 100 neutrófilos/mm³ é de 24,0% a 60,0% e quando a neutropenia dura por mais de cinco semanas a chance de infecção é de 100,0%.

Devido ao estado de imunodepressão decorrente da neutropenia, quando os principais sistemas de defesa são incapazes de manterem-se íntegros, os sinais e sintomas de infecção podem ser mínimos, destacando-se a presença de febre⁹. É considerado febre para o paciente neutropênico uma temperatura oral superior a 38,5°C em período de 12 horas ou dois episódios de temperatura oral superior a 38°C em período de 12 horas, na ausência de utilização de hemoderivados ou drogas sabidamente pirogênicas².

Nas últimas três décadas houve uma transformação dos agentes etiológicos envolvidos nos processos infecciosos que acometem os pacientes neutropênicos febris. Nas décadas de 1960 a 1980 os microrganismos predominantes causadores de infecção nestes pacientes eram os bacilos Gram negativos, dentre os quais predominava *Pseudomonas aeruginosa* em 60,0% a 80,0% dos casos. Entre os Gram positivos, o *Staphylococcus aureus* era o mais importante. Em meados da década de 1980 o espectro das bactérias causadoras de infecção se inverteu, sendo 60,0% a 70,0% das bacteremias em neutropênicos febris atribuídas aos Gram positivos *Staphylococcus coagulase negativo* e *Staphylococcus aureus*. Esta inversão tem uma etiologia multifatorial que inclui um regime mais agressivo de quimioterapia, duração prolongada da neutropenia, uso de cateteres intravasculares e agentes para profilaxia antimicrobiana com ação relativamente fraca sobre patógenos Gram positivos³.

Nosso estudo foi compatível com os dados acima, predominando os *Staphylococcus coagulase negativa* (35,7%), como os microrganismos Gram positivos mais frequentemente isolados. Entretanto, observou-se um equilíbrio entre os agentes Gram positivos e Gram negativos como causadores de infecção em pacientes portadores de LLA em vigência de neutropenia e febre, com discreto predomínio dos primeiros (50,5%) sobre os últimos (49,5%).

Em dois terços dos casos, na evolução inicial, não se consegue identificar o foco da infecção⁹. Em nossa avaliação observamos uma positividade nas culturas de sangue de 31,0% dos episódios. Importante salientar que 50% dos pacientes avaliados possuíam implante de cateter intravascular de longa permanência, o que proporcionou aumento no

índice de positividade nas hemoculturas. É descrito por Hughes et al.⁵ índice de 16 a 20% de positividade em bacteremias quando os neutrófilos estão abaixo de 100/mm³. Niccolato et al.⁶ descreveu 20% de culturas de sangue positivas em neutropênicos febris.

CONCLUSÃO

Os pacientes com LLA que evoluem com neutropenia associada a febre seguem um mesmo padrão com relação à etiologia de suas infecções, predominando agentes como os *Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, o que nos auxilia na escolha do tratamento empírico antimicrobiano inicial. No presente estudo a incidência de hemoculturas positivas foi 31,0%. Portanto, nunca deve-se deixar de coletar hemoculturas dos pacientes neutropênicos febris antes de iniciar a terapia, na tentativa de isolar o agente e obter o padrão de sensibilidade aos antimicrobianos.

♦♦♦

SUMMARY

ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: ANALYSIS OF THE PROPORTION OF POSITIVE BLOOD CULTURES IN FEBRILE PATIENTS WITH NEUTROPENIA AND MORE FREQUENTLY FOUND ORGANISMS IN PEDIATRICS

Acute lymphocytic leukemia is the most common malignancy affecting childhood, with a predominance of young males. The most common causes of death in these patients are bleeding and infections. Infections generally occur when the patients have neutropenia. This retrospective study assessed thirty six patients with neutropenia and fever. Blood cultures obtained before the initiation of empirical therapy were positive in thirty one percent. Coagulase-negative *Staphylococci* and *Pseudomonas aeruginosa* were the predominant blood isolates.

KEY WORDS

Leukemia-lymphocytic-acute, neutropenia/complications, blood/microbiology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BOXER, L A. Leucopenia. In: BEHRMAN, R E; KLIEGMAN, R M; JENSON, H B. *Nelson-Tratado de Pediatria*. 16.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002. 615-620.
- 2 - CONSENSUS PANEL. The design, analysis and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *The Journal of Infectious Diseases*, 161:397-401, 1990.
- 3 - DONOWITZ, G R; MAKI, D G; CRNICH, C J; PAPPAS, P G; ROLSTON, K V I. Infections in the neutropenic patient - New views of an old problem. *Hematology*, 113-139, 2001.
- 4 - FREIFELD, A; MARCHIGIANI, D; WALSH, T; CHANOCK, S; LEWIS, L; HIEMENZ, S; HICKS, J E; GILL, V; STEINBERG, S M; PIZZO, P A. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*, 341:305-311, 1999.
- 5 - HUGHES, W T; ARMSTRONG, D; BODEY, G P; BROWN, E; EDWARDS, J E; FELD, R; PIZZO, P; ROLSTON, K V I; SHENEP, J L; YOUNG, L S. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clinical Infectious Diseases*, 25:551-73, 1997.
- 6 - KONEMAN, E W. *Collor atlas and textbook of diagnostic microbiology*. 15.ed. Lippincott, Raven Publishers, 1997. 159-167.
- 7 - MOTTA, M C M J. *Livro on-line de Imunohematologia*.

www.angelfire.com. 2002.

8 – NICCOLATO, A M; ATALLA, A; BASTOS, R V; RAMOS, C S; SILVA, C V G. Estudo retrospectivo: Associação de cefalosporina de terceira geração e aminoglicosídeo em pacientes neutropênicos febris. *Anais do XVI Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia*. Belo Horizonte, 1997.

9 – PIZZO, P A. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med*, 341:893-900, 1999.

10 – RICACHINEVSKY, C P; PIVA, J P. Urgências Onco-Hematológicas. In: PIVA, J P; CARVALHO, P; GARCIA, P C. *Terapia Intensiva em Pediatria*. 4.ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1997. 636-644.

11 – WASHINGTON, J A. Collection, transport and processing of blood cultures. *Clin Lab Med*, 1994. 59-68.

12 – WINTROBE, M. *Clinical Hematology*. 15.ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1991.