Infecções oportunistas causadas por bactérias nas leucemias linfóide e mielóide

Maria Eduarda Pereira Coss

Março / 2025

RESUMO

A leucemia é uma neoplasia maligna que afeta as células sanguíneas e também a medula óssea. A hiperproliferação de células neoplásicas hematopoéticas e a imunossupressão causada por agentes quimioterápicos citotóxicos debilitam o sistema imunológico e podem levar ao acometimento por diversas infecções oportunistas, sendo essa, a maior causa de mortalidade secundária a leucemia. O objetivo dessa revisão bibliográfica foi promover a ampliação do conhecimento acerca das infecções oportunistas causadas por bactérias nas leucemias, elucidando as principais causadoras dessas infecções e órgãos acometidos. A pesquisa foi constituída principalmente de artigos, com busca em bases de dados virtuais em saúde como Pubmed, Scielo, Medline e outras. Os resultados evidenciaram que a septicemia foi a principal causa de óbito desses pacientes, seguida da pneumonia. Grande maioria dessas infecções oportunistas (70% a 90%) são causadas por bactérias, com predomínio de gram-negativas, como a Acinetobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae tipo B, Neisseria meningitidis, como também enterobactérias, principalmente a Escherichia coli; Seguida das gram-positivas, especialmente os cocos do gênero Staphylococcus spp. e Streptococcus spp. Os principais órgãos acometidos foram os pulmões, pelas bactérias Staphylococcus aureus, Streptococcus beta-hemolítico e Streptococcus pneumoniae; O sistema gastrointestinal foi afetado pela infiltração leucêmica; E a cavidade oral pela mucosite causada por bactérias da microbiota endógena. A imunossupressão das células leucocitárias facilitam o aparecimento dessas infecções graves causadas por microrganismos oportunistas.

1. INTRODUÇÃO

As leucemias são um grupo de cânceres malignos que afetam as células sanguíneas e também a medula óssea. De maneira geral, há hiperproliferação de células sanguíneas imaturas na medula óssea que podem substituir e, consequentemente, diminuir a produção das células saudáveis. Aos poucos o paciente começa a apresentar graus variáveis de anemia, trombocitopenia e leucocitose de células defeituosas. Esse quadro resulta em um sistema imunológico debilitado, podendo desencadear no acometimento por diversas infecções oportunistas que, se não tratadas, podem levar à morte (XU, AN e FAN, 2017).

Essas alterações podem acometer células originárias da linhagem linfóide (linfócitos B, linfócitos T e células NK, sendo classificada como leucemia linfoide) e/ou da linhagem mielóide (eritrócitos, plaquetas, monócitos, eosinófilos, neutrófilos e basófilos, sendo classificada como leucemia mielóide). Além deste tipo de classificação, pode-se dividir também as leucemias como agudas, sendo essas mais agressivas, onde as células malignas se proliferam de maneira rápida e extremamente exacerbada na medula óssea, ou crônicas, onde as complicações podem levar meses ou anos para ocorrer (XU, AN e FAN, 2017).

As causas que favorecem o desenvolvimento deste tipo de câncer ainda não são totalmente conhecidas, entretanto, os pesquisadores acreditam que hábitos de vida como o tabagismo, exposição a poluição ambiental e certos ambientes de trabalho nos quais haja a exposição a substâncias químicas como o benzeno, agrotóxicos, radiações ionizantes, aminas aromáticas, entre outras, são potenciais fatores para o surgimento das leucemias. Além disso, pesquisas demonstram que o histórico familiar e algumas síndromes e doenças hereditárias podem contribuir com o surgimento (INCA, 2021; JUNIOR et al 2009).

As leucemias podem afetar qualquer pessoa, adultos e crianças, homens e mulheres. De acordo com o INCA, o Brasil possui uma taxa estimada de sete casos para cada 100.000 habitantes por ano. A estimativa de novos casos no ano de 2020 no Brasil foi de 10.810, sendo 5.920 homens e 4.890 mulheres. Já o número de mortes, neste mesmo ano, foi de 7.370, sendo 4.014 homens e 3.356 mulheres (INCA, 2021).

O tratamento pode variar muito dependendo do tipo de células que a leucemia acomete, dos aspectos clínicos do paciente e do grau de agressividade. Nas leucemias agudas, o processo de tratamento envolve quimioterapia e controle das complicações 2 infecciosas e hemorrágicas. Para alguns casos, é indicado o transplante de medula óssea. Nas leucemias crônicas podem ser utilizados agentes quimioterápicos, imunológicos (anticorpos monoclonais) e medicamentos orais para o tratamento (INCA, 2021)

1.1 LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

1.1.1 DEFINIÇÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é um câncer maligno que acomete as células linfocitárias que estão presentes em abundância na medula óssea, no timo e nos gânglios linfáticos. Assim como ocorre na Leucemia Mielóide Aguda, a proliferação dessas células é rápida e agressiva, porém sua capacidade de diferenciação é limitada, ficando apenas em forma de linfoblastos e gerando acúmulo de células imaturas (FURLAN, 2019; PEDROSA, LINS, 2002). Marcadores de superfície mostraram que cerca de 75% dos casos de LLA ocorrem a partir dos progenitores dos linfócitos B, 20% dos linfócitos T e cerca de 5% dos linfócitos B maduros (VIEIRA, NEVES, TONELLI, 2017; FARIAS, CASTRO, 2004)

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA DA LLA

É estimado que a LLA é a forma mais comum de câncer infantil, compreendendo cerca de 70% dos casos. E, embora possa ocorrer em qualquer idade, a faixa mais regular é entre os 2 e 5 anos. O risco diminui gradativamente entre adolescentes e adultos, acometendo cerca de 20% dos casos de leucemias na vida adulta. Fenotipicamente, a LLA acomete mais as crianças de pele branca e do sexo masculino (FARIAS, CASTRO, 2004).

1.1.3 ETIOLOGIA DA LLA

Sua causa ainda é desconhecida, no entanto, existem condições importantes associadas à gênese da leucemia, o que a torna uma doença multicausal, podendo advir de fatores ambientais, hábitos alimentares, estilo de vida, irradiação, estresse, fumo, álcool, algumas viroses, fatores genéticos e imunológicos (LEITE et al, 2007).

1.1.4 QUADRO CLÍNICO, SINAIS E SINTOMAS DA LLA

Entre os principais sintomas estão a febre, hepatomegalia, adenomegalia, esplenomegalia, sangramentos e queixas músculo-esqueléticas (LEITE et al, 2007).

1.1.5 DIAGNÓSTICO DA LLA

O diagnóstico da doença é feito a partir de exames laboratoriais, como o hemograma (contagem de linfócitos), mielograma e/ou exame de líquor. A partir destes, é possível detectar formas de anemias, trombocitopenias, granulocitopenia e presença de linfoblastos, onde a suspeita de LLA é implantada. Com esse prognóstico, é solicitada uma punção da medula óssea da crista ilíaca superior e, após a coleta do material, realiza-se a contagem de linfoblastos (VIEIRA, NEVES, TONELLI, 2017; LEITE et al, 2007).

1.2 LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA

1.2.1 DEFINIÇÃO

A Leucemia Linfoide Crônica (LLC) é caracterizada pelo acúmulo progressivo de linfócitos B malignos fenotipicamente maduros. Os locais primários da doença incluem sangue periférico, medula óssea, baço e linfonodos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), na classificação de neoplasias hematopoiéticas, a LLC é descrita como uma Leucemia/Linfoma de caráter linfocítico, sendo retratada como uma doença relacionada às células B neoplásicas. Pode-se considerar como um caso suspeito de LLC adultos

saudáveis que apresentarem aumento dos linfócitos B clonais (HALLEK et al, 2008).

1.2.2 EPIDEMIOLOGIA DA LLC

A LLC é uma doença de maior predominância em idosos do sexo masculino. A idade média de diagnóstico destes pacientes é de 64 a 70 anos, sendo rara sua ocorrência em indivíduos abaixo de 30 anos. Um aumento na incidência da LLC é observado com o avanço da idade, sendo que indivíduos acima de 65 anos representam 20,6 casos dos 100.000 que ocorrem ao ano, enquanto indivíduos abaixo de 65 anos representam apenas 1,3 casos (YAMAMOTO, FIGUEIREDO, 2005).

1.2.3 ETIOLOGIA DA LLC

Existem alguns fatores de risco que podem levar ao aparecimento da LLC, todavia a sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida. Há observações de casos de LLC entre profissionais que têm contato com borracha e solventes e derivados de petróleo. Existem também relatos de incidência aumentada entre tabagistas e um maior risco entre fazendeiros 4 de algumas áreas. A radiação ionizante e agente virais não mostraram associação com a incidência nesta leucemia (YAMAMOTO, FIGUEIREDO, 2005).

1.2.4 QUADRO CLINICO, SINAIS E SINTOMAS DA LLC

A LLC pode não causar sintomas durante anos. Quando ocorrem, os sintomas podem incluir o aumento dos diâmetros bidimensionais dos maiores linfonodos palpáveis axilares, cervicais, supraclaviculares e femorais. Além disso, o tamanho do fígado e do baço também podem aumentar seu tamanho (HALLEK et al, 2008).

O resultado clínico pode ser significativamente diferente dentre os acometidos pela LLC. Há indivíduos que manifestam a LLC sem dores físicas e, contudo, uma sobrevida estendida. Mas em contrapartida outros relatam uma

patologia agressiva com necessidade de tratamento frequente e antecipado (PAULA et al, 2000; GHIA et al, 2007).

1.2.5 DIAGNÓSTICO DA LLC

É feita a avaliação de hemograma e esfregaço sanguíneo para analisar a presença de pequenos linfócitos maduros, assim como fenótipo imunológico das células de leucemia no sangue. Outra característica avaliada são os níveis de imunoglobulina de superfície, CD20 e CD79b, tipicamente baixos em relação às células B normais. Para o diagnóstico, é necessário que se apresente 5.000/µL linfócitos no sangue com persistência por mais de 3 meses. A identificação de características típicas dos linfócitos e a monoclonalidade dos linfócitos B circulantes precisa ser confirmada por citometria de fluxo (HALLEK et al, 2008).

1.3 LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

1.3.1 DEFINIÇÃO

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é um câncer maligno de células hematopoiéticas da linhagem mielóide, caracterizada pela proliferação anormal de blastos. A LMA é o tipo mais comum e mais agressivo das leucemias. Por isso, quanto antes for diagnosticada a doença, maiores serão as chances de cura (LIMA et al, 2016).

1.3.2 EPIDEMIOLOGIA DA LMA

A LMA representa cerca de 20% das leucemias agudas na infância e 80% nos adultos. 5 Mesmo sendo a leucemia mais comum em adultos, o risco médio de alguém apresentar a doença durante a vida é de aproximadamente 1%. A LMA é rara em pessoas com menos de 45 anos, sendo a média de idade dos pacientes acometidos de 68 anos (INCA, 2020).

1.3.3 ETIOLOGIA DA LMA

Na maior parte dos casos, ainda não está claro o que causa as mudanças genéticas nas células que fazem surgir a LMA. Há, no entanto, alguns fatores de risco que podem levar ao desenvolvimento desta leucemia, tais como tabagismo, radiação, fatores ambientais, exposição a agentes químicos, entre outros (ABRALE, 2020).

1.3.4 QUADRO CLÍNICO, SINAIS E SINTOMAS DA LMA

Na LMA os sintomas característicos são febre, palidez, manifestações hemorrágicas, fadiga, infecções frequentes, entre outros. Esses são sintomas clássicos associados a baixa produção de células sanguíneas saudáveis pela medula óssea (ABRALE, 2020).

1.3.5 DIAGNÓSTICO DA LMA

Há alguns anos atrás, o diagnóstico de LMA baseava-se inteiramente na morfologia celular e na citoquímica do sangue e da medula óssea. Atualmente, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais e com o uso da citometria de fluxo, é possível definir com precisão as funções principais das células blásticas da linhagem mielóide e quais são os subtipos de LMA, para assim conduzir um tratamento mais assertivo (SILVA et al, 2006).

1.4 LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

1.4.1 DEFINIÇÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada pela presença do cromossomo Filadélfia (Ph), que resulta da translocação entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade aumentada de tirosino quinase. A proteína BCR-ABL está presente em todos os pacientes com LMC, e sua hiperatividade desencadeia liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da LMC (BORTOLHEIRO, CHIATTONE 2008).

1.4.2 EPIDEMIOLOGIA DA LMC

A frequência de LMC aumenta com a idade. Aos 65 anos, a frequência é de 4,8 em 100 mil pessoas e aumenta para 10,1 em 100 mil pessoas aos 85 anos ou mais. Nos próximos anos, a incidência da LMC pode aumentar, já que a população está envelhecendo. O INCA (Instituto Nacional do Câncer) estimou 10.800 casos novos de leucemia no Brasil em 2019. Como aLMCrepresenta 15% das leucemias no adulto, foram estimados 1.620 casos novos de LMC no Brasil em 2019 (ABRALE, 2019).

1.4.3 ETIOLOGIA DA LMC

Todos os casos de LMC são causados pela fusão dos genes BCR-ABL. Por conta de um defeito genético específico, há translocação do cromossomo 9 e 22 (cromossomo filadélfia) produzindo o BCR-ABL, que interfere na atividade da enzima tirosino-quinase das células que se tornam malignas e se proliferam dando origem a doença (BARBOZA, 2000). Apesar da provável relação causal entre LMC e radiação ionizante, a maioria dos casos parece ser esporádica, não sendo claro o fator predisponente (BOLLMANN, GIGLIO, 2011).

1.4.4 QUADRO CLÍNICO, SINAIS E SINTOMAS DA LMC

Na LMC a manifestação do quadro pode ser tanto assintomática quanto sintomática. Quando os sintomas ocorrem, é porque a produção das células normais da medula óssea está comprometida pelas células da LMC. Os sintomas clínicos incluem fraqueza, fadiga, febre, dores nos ossos, perda de peso, suor noturno e aumento do baço (ABRALE, 2021).

1.4.5 DIAGNÓSTICO DA LMC

O diagnóstico da LMC é baseado na contagem sanguínea, que apresenta leucocitose e, frequentemente, trombocitose. Ademais, é considerada a análise de granulócitos imaturos, de metamielócitos a mieloblastos e basofilia. O diagnóstico depende da visualização do cromossomo Filadélfia (22q-) resultante

da aberração cromossômica pela qual um segmento de cromossomo se destaca e fixa em outra posição no mesmo cromossomo ou sobre outro cromossomo, e/ou o rearranjo do BCR-ABL no sangue periférico ou nas células da medula óssea. Em determinados casos o cromossomo PH pode acabar não sendo detectado e a confirmação baseia-se em metodologias moleculares (SOUZA et al. 2013).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica exploratória e narrativa, com análise de conteúdo, desenvolvida com base em artigos científicos escritos em Inglês e Português elaborados a partir dos anos 2000. Após a definição do tema foi feita uma busca em bases de dados virtuais em saúde, como PubMed, Scielo, Medline e outras. Foram utilizados os descritores: “Leucemias” e “Infecções Oportunistas” para a seleção dos artigos nos quais permitiam uma melhor abordagem sobre o assunto em questão. Os dados apresentados foram submetidos à análise de conteúdo, cujos resultados foram apresentados neste artigo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As leucemias são neoplasias difíceis de se lidar, já que se proliferam irregularmente e rapidamente, substituindo as células sanguíneas saudáveis e acometendo diversos tecidos e órgãos. A hiperproliferação clonal de precursores hematopoéticos induz a um grau variável de comprometimento do sistema imunológico, com consequente imunossupressão decorrente da própria neoplasia, assim como da quimioterapia, do uso de medicamentos corticosteróides e/ou do uso de cateteres ou antibióticos, aumentando a susceptibilidade dos pacientes de adquirirem infecções oportunistas causadas por bactérias, fungos, parasitas ou vírus. Estas condições contribuem para que doenças oportunistas sejam as principais complicações dos pacientes leucêmicos, porque aumentam a taxa de mortalidade dos mesmos (GABE, ALMEIDA, SIQUEIRA 2009).

Pacientes com neoplasias hematológicas possuem um risco elevado de apresentar infecção na corrente sanguínea. Diversos estudos em pacientes com câncer e sepse demonstram que a grande maioria (70% a 90%) das infecções,

nas quais há identificação dos patógenos, são causadas principalmente por bactérias (ROSOLEM, 2012). Dependendo da população estudada, das instituições envolvidas e do tipo de leucemia, pode haver o predomínio de bactérias Gram-negativas, como enterobactérias, Acinetobacter spp. e Pseudomonas aeruginosa ou de bactérias Gram-positivas, especialmente cocos, com destaque para aqueles pacientes que evoluem com um quadro neutropenia (ROSOLEM, 2012)

4.1 LEUCEMIAS AGUDAS

Em um estudo de Coorte retrospectivo realizado pela Universidade de Passo Fundo-RS, a taxa de mortalidade em indivíduos leucêmicos foi alta e estimou-se que a septicemia foi a principal causa de óbito. Foram analisados 92 pacientes leucêmicos com infecções, dos quais 72 (78,2%) foram diagnosticados com Leucemia Linfóide Aguda, 18 (19,6%) com Leucemia Mieloide Aguda e 2 (2,2%) com Leucemia Mielóide Crônica. Dentre esses pacientes, cerca de 52,4% apresentavam uma infecção bacteriana, sendo que 57,6% eram causadas por bactérias gram-negativas e 42,4% eram gram-positivas. As bactérias mais comuns encontradas foram a Escherichia coli e as do gênero Staphylococcus spp, seguidas pelas do gênero Streptococcus spp. (GABE, ALMEIDA, SIQUEIRA 2009).

A leucemia ainda representa a maior causa de óbito dentre as neoplasias pediátricas, sendo as infecções as principais complicações e causa de morte secundária ao tratamento da leucemia, principalmente nas leucemias agudas, por comportar-se de forma mais agressiva (GABE et al, 2009). A utilização de antibióticos de forma profilática pode reduzir a frequência de episódios febris e infecções, porém podem causar toxicidade e o surgimento de bactérias resistentes (HINRICHSEN, 2005).

Foi estimado que as infecções pulmonares são as mais comuns nesses pacientes, acometendo 80% dos casos de leucemias agudas, onde a doença predominante encontrada foi a pneumonia, causada pelas bactérias Staphylococcus aureus e Streptococcus beta-hemolítico. A septicemia também é frequente, encontrada entre 11% e 38% dos casos de infecções bacterianas, sendo causada principalmente pela Escherichia coli, a responsável 9 pela maioria das bacteremias por bacilos gram-positivos. Outro agente etiológico

causador de septicemia é o Staphylococcus spp, que também é responsável por infecções locais devido ao uso prolongado de cateteres (GABE et al, 2009). A taxa de gravidade e de mortalidade dos pacientes é alta, chegando a atingir a marca de 42% dos casos em que a infecção foi causada por bactérias gram-negativas (GABE et al, 2009).

O diagnóstico dessas infecções pulmonares em pacientes leucêmicos pode ser feito através de métodos microbiológicos (cultivo de patógenos em amostras das vias aéreas, hemoculturas, biópsias do tecido pulmonar ou brônquico, punção do líquido pleural e/ou aspirado traqueal), por métodos imunológicos (sorologia, detecção de antígenos e/ou por marcadores de resposta inflamatória) ou por métodos de detecção de DNA (RODRIGUES, FILHO, BUSH, 2002). Já o diagnóstico de septicemias é feito por exames laboratoriais hematológicos, como os hemogramas e a hemocultura. Com os resultados dos exames em mãos, é realizada uma análise estatística juntamente com as observações do caso clínico do paciente (SALGADO et al, 2007).

Em um outro estudo observacional de Coorte retrospectivo constituído por 90 prontuários de pacientes internados na clínica hematológica do Hospital Universitário Antônio Pedro-RJ com doença onco-hematológicas, foi descoberto que as neoplasias que representam a categoria de alto risco para complicações infecciosas são as leucemias agudas. Esta incidência está relacionada à neutropenia, devido tanto à infiltração da medula óssea por células leucêmicas quanto pela quimioterapia de indução, que leva à aplasia medular (SILVA, 2018).

A neutropenia febril é um efeito adverso comum em pacientes onco-hematológicos, após a realização de quimioterapia, porque afeta diretamente a produção de neutrófilos. Estes pacientes podem apresentar quedas acentuadas no número total de neutrófilos circulantes, o que os torna mais suscetíveis ao desenvolvimento de infecção pela invasão e proliferação bacteriana e inibem a aparência de qualquer resposta inflamatória após quimioterapia (SILVA, 2018). Tem-se descrito maior frequência e gravidade de infecções bacterianas invasivas nos episódios de neutropenia febril em pacientes onco-hematológicos do que em pacientes com cânceres em órgãos sólidos. O tempo de neutropenia grave é considerado, atualmente, como principal fator de risco para incidência de infecção e mortalidade em pacientes onco-hematológicos (SILVA, 2018).

Nas leucemias agudas, os pacientes apresentam-se neutropênicos e com comprometimento de componentes da imunidade celular e da barreira física. Quando a pele e mucosas são lesionadas (mucosite), é um importante fator de risco para infecções sistêmicas, frequentemente causadas por microorganismos da microbiota endógena. A tiflite ou enterocolite neutropênica é um exemplo, onde a necrose na mucosa serve de porta de entrada para toxinas produzidas por bactérias como o Staphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosa, sendo de alta mortalidade devido à ausência de sintomas específicos (GABE et al, 2009).

Em um estudo feito pelo Instituto Nacional de Cancerologia, localizado em Bogotá, na Colômbia, foi constatado que vários pacientes com LLA apresentavam infecções bucais causadas por bactérias da espécie Capnocytophaga spp. No estudo, foi analisada uma paciente de apenas 2 anos com LLA e que foi hospitalizada, iniciou o tratamento por quimioterapia e logo após recebeu alta. Alguns meses depois retornou ao hospital com indicativos de uma infecção e foi diagnosticada também com mucosite na cavidade bucal, causada pela Capnocytophaga canimorsus, uma bactéria Gram-negativa (QUINTERO, ARIZA, PINEDO, 2006).

Em outro estudo, feito com 20 pacientes leucêmicos no Ambulatório de Hematologia e no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da UFG foi estimado que aproximadamente 10% dos pacientes com leucemia são acometidos por significantes complicações gastrointestinais, associadas à própria leucemia, ou ainda, secundárias aos efeitos da quimioterapia. A LMA é o tipo que mais causa lesões intestinais, devido a infiltração das células leucêmicas ou secundárias às imunodeficiências, aos distúrbios da coagulação ou pela toxicidade causada por medicamentos. A infiltração leucêmica no intestino pode gerar massas difusas, úlceras e quadros obstrutivos. Nesse contexto, a deficiência imunológica pode levar ao desenvolvimento de úlcera agranulocítica com invasão bacteriana e hemorragia (LEITE, 2012).

A profilaxia dessas infecções pode ser realizada com cuidados básicos de saúde, limpando e esterilizando os equipamentos e as áreas expostas (como é o caso da infecção por cateter) para evitar a infecção por microorganismos oportunistas nesses pacientes. Para a profilaxia da mucosite também é possível realizar aplicações de laser de diodo em toda a mucosa bucal dois dias após o

final da quimioterapia (GABE et al, 2009; SANTOS, MESSAGI, MANTESSO, MAGALHÃES, 2009).

As principais medidas preventivas adotadas para prevenção de infecção nos casos de neutropenia persistente foi o uso de granulokine, um fator estimulador de colônias de granulócitos. Antimicrobianos são muitas vezes necessários para profilaxia e tratamento. Após testes e culturas apropriadas, pacientes febris com neutropenia devem iniciar tratamento com antibiótico bactericida de largo espectro que seja eficaz contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos (ceftazidima, piperacilina e tazobactam, meropeném) (SILVA et al, 2018).

4.2 LEUCEMIAS CRÔNICAS

No caso das leucemias crônicas, especificamente a Leucemia Linfóide Crônica, associa-se à distúrbios do sistema imunológico que se manifestam em forma de fenômenos autoimunes- ou seja, esses indivíduos estão mais sujeitos a infecções oportunistas (PAULA et al, 2000). A principal imunodeficiência nos pacientes com LLC é a hipogamaglobulinemia, ocorrendo em 100% dos pacientes, embora a intensidade da deficiência seja variável, ela tende a piorar à medida que a doença avança. O tratamento da LLC não eleva os níveis de imunoglobulinas no sangue na maioria dos pacientes, então esta condição permanece por todo ciclo da neoplasia (GARNICA, NUCCI, 2005).

A principal imunoglobulina afetada é a IgG e, com menor frequência IgA e IgM. Vale ressaltar que há uma relação entre os níveis de IgG, a frequência e a gravidade de infecções. Por outro lado, a frequente ocorrência de infecções sinopulmonares (pneumonias, bronquites, sinusites, otites e conjuntivites secundárias a agentes bacterianos) é parcialmente atribuída à deficiência de IgA. Pacientes com LLC e hipogamaglobulinemia também podem apresentar alterações na ativação do sistema complemento, com uma resposta ineficaz da imunidade antibacteriana. Outra falha imunológica que pode apresentar-se no diagnóstico é a neutropenia, porém nos casos de leucemias crônicas é raro (GARNICA, NUCCI, 2005).

Indivíduos com a LLC estão mais propensos a infecções nos pulmões, seios paranasais, trato urinário e pele, sendo que o risco de adquirir infecção é consideravelmente maior quando a neoplasia encontra-se em estágio avançado

e os níveis de IgG estão mais baixos. Os patógenos de maior frequência são as bactérias encapsuladas, como Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tipo B e Neisseria meningitidis, 12 Staphylococcus aureus e bactérias entéricas Gram-negativas (GARNICA, NUCCI, 2005; ROSALEM, 2012).

Na intenção de reduzir a ocorrência de possíveis infecções em indivíduos com LLC, são implantadas estratégias de prevenção que são definidas de acordo com os tipos e graus de imunodeficiência que se apresentam em cada etapa da neoplasia. Estas estratégias podem ser definidas em quatro divisões: profilaxia, uso de fatores estimuladores de crescimento de colônias, reposição de imunoglobulinas e vacinação contra os patógenos oportunistas. Todavia, os pontos positivos devem ser analisados e comparados ao risco de apresentar resistência, taxa de toxicidade e custo. Os meios terapêuticos deverão ser direcionados baseando-se no tipo de tratamento e pela imunossupressão prévia, pois pacientes com doenças de estádio avançado apresentam risco infeccioso elevado. Por conta disso, sugere-se terapias antimicrobianas mais intensivas (GARNICA, NUCCI, 2005).

Na literatura existem indicações acerca de um consenso hospitalar estabelecido para todo paciente com leucemia que se encontrar febril, que deve ser considerado como tendo infecção até que se prove o contrário (GARNICA, NUCCI, 2005). O quadro infeccioso deverá ser investigado especialmente quanto à presença de infecções do trato respiratório, com exame de imagem e contagem de leucócitos no sangue, para avaliar a neutropenia. É sugerida a antibioticoterapia oral se o paciente tem expectativa de neutropenia de curta duração, se não apresenta foco de infecção bacteriana ou sinais e sintomas sugestivos de infecção grave (GARNICA, NUCCI, 2005).

Na Leucemia Mielóide Crônica, com a introdução do tratamento com inibidores de tirosina quinase BCR-ABL, a incidência de infecções oportunistas foi baixa, porque nessa leucemia em fase crônica não há necessidade de submeter o paciente à quimioterapia para o tratamento (KNOLL, 2018).

Na LMC os inibidores de tirosina quinase são suficientes, pois são capazes de interromper a proliferação, ativação e inibição seletiva das respostas de memória sem interferir nas respostas primárias das células T ou B. Imatinib é o primeiro agente nesta classe e melhorou significativamente os resultados dos pacientes com LMC. Em um estudo clínico realizado com 250 pacientes de LMC

tratados com imatinib, as infecções mais frequentes foram pneumonia, reativação de herpes zoster e infecções do trato urinário (BRECCIA et al, 2011) (CHANDRAN, HAKKI, SPURGEON, 2011).

Atualmente, não há ligação conhecida entre a LMC e o risco aumentado de 13 infecções, além da reativação da hepatite B (HBV) sob o tratamento com inibidores de tirosina quinase BCR-ABL. Existem dados limitados sobre a eficácia das vacinações em LMC, embora a vacina pneumocócica que previne as infecções causadas pela bactéria Streptococcus pneumoniae devam ser consideradas. Devido aos dados limitados, diretrizes internacionais recentes desaconselham o uso de vacinas atenuadas em pacientes com LMC que estão tomando inibidores da tirosina quinase, o que pode ser um fator de risco para infecções oportunistas (LI, YEUNG, FULLER, 2020).

Em resumo, todas as leucemias podem causar algum grau de comprometimento do sistema imunológico, devido à própria neoplasia e ao tratamento, que está relacionado à diminuição da resposta imune nesses pacientes, o que os deixa mais suscetíveis a infecções por microorganismos oportunistas (GABE et al, 2009). As bactérias gram-positivas e gram-negativas se apresentam como os principais patógenos causadores de infecções e também de mortes na maioria dos casos descritos na literatura (ROSOLEM, 2012).

As leucemias agudas estão, em sua maioria, relacionadas a uma maior taxa de mortalidade porque agem de forma mais agressiva, devido a presença de blastos que se multiplicam rapidamente e de forma descontrolada na medula óssea, reduzindo a produção das principais células de defesa do organismo, acometendo principalmente os neutrófilos (SILVA, 2018). Por conta disso, a infecção por bactérias oportunistas ocorre mais nos casos de leucemias agudas, atingindo e multiplicando-se principalmente nos pulmões e na circulação sanguínea (GABE et al, 2009; SILVA, 2018).

A LLA acomete em sua grande maioria pacientes pediátricos, sendo esses as maiores vítimas dos patógenos oportunistas (GABE, 2009). Na LMA, os microrganismos causadores de infecções e os órgãos acometidos são os mesmos da LLA, sendo os pulmões, a circulação sanguínea, o sistema gastrointestinal e também a cavidade oral, causando mucosite. A neutropenia é o principal fator de risco para estes pacientes (LEITE, 2012).

Por sua vez, nas leucemias crônicas, o fator de risco na LLC está associado a hipogamaglobulinemia, que afeta diretamente a produção de imunoglobulinas e interfere em outros processos fisiológicos importantes no combate a infecções oportunistas (GARNICA, NUCCI, 2005). Em contrapartida, na LMC os casos de infecções encontradas na literatura são baixos, visto que nesse caso não se faz necessário o tratamento quimioterápico, uma vez que há um medicamento específico para esta leucemia (KNOLL, 2018).

CONCLUSÃO

A leucemia é uma neoplasia hematológica em que há imunossupressão das células sanguíneas, principalmente dos leucócitos, facilitando o aparecimento de infecções graves causadas por microrganismos oportunistas. É essencial que seja realizado o acompanhamento necessário ao notar qualquer sintoma de infecção, febre ou neutropenia, de forma a diminuir a mortalidade nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

Barboza, LP. et al. Análise dos transcritos da translocação t(9;22) em Leucemia Mielóide Crônica. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2000, v. 22, n. 2, pp. 89-98.

Binet, JL, et al. Perspectivas de uso de novas ferramentas diagnósticas no tratamento da leucemia linfocítica crônica. Blood. 107 (3): 859–861. 2006

Bollmann, PW; GIGLIO, A. Chronic myeloid leukemia: past, present, future. Einstein (São Paulo). v. 9, n. 2, pp. 236-243. 2011.

Bortolheiro, TC e Chiattone, CS. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2008, v. 30, suppl 1, pp. 3-7.

Breccia, M, et al. Low incidence rate of opportunistic and viral infections during imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients in early and late chronic phase. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):e2011021.

Chandran R, Hakki M, Spurgeon S. Infections in leukemia. Clin. Infect. Dis. 2012; 17: 333-368.

Farias, MG; Castro, SM. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. Scielo, vol.1, p. (1-8), abril de 2004.

Furlan, JLZ. Leucemia Linfóide Aguda. Academia de ciência e tecnologia, vol.1, p. (1-4), setembro de 2019.

Gabe, C; Almeida, DR.; Siqueira, L, O. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. Scielo, vol.2, p. (1-6), abril de 2009.

Garnica, M; Nucci, M. Epidemiologia, tratamento e profilaxia das infecções na leucemia linfóide crônica. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. v. 27, n. 4, pp. 290-300. 2005.

Ghia, P, et al. Chronic lymphocytic leukemia. Critical Reviews in Oncology/Hematology. Vol 64, Issue 3. 2007.

Hallek, M, et al. Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da leucemia linfocítica crônica. Blood. 111(12): 5446–5456. 2008.

Hinrichsen, SL. DIP: Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 747 p.

Junior, FCS et al. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 31 (suppl 1), Maio 2009.

Knoll BM, Seiter K. Infections in patients on BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor 16 therapy: cases and review of the literature. Infection 2018;46:409-18.

Leite, EP; et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. Scielo, vol.1, p. (1-9), dezembro de 2007.

Leite, JB. Estudo da permeabilidade intestinal em pacientes leucêmicos antes da quimioterapia. Dissertação (Mestre em Saúde do Adulto) - Universidade Federal de Minas Gerais. Minas Gerais. 2012.

Li, W Li, Yeung, D, Fuller, S. Chronic leukaemias in the community. Aust Prescr. v. 43, n. 4, pp. 126-130. 2020.

Lima, MC, et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. J Pediatria (Rio J). 2016;92:283–9.

Manual de Leucemia Mielóide Aguda. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. 2020. Disponível em:. Acesso em: 18 out 2021

Manual de Leucemia Mielóide Crônica. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. 2019. Disponível em: . Acesso em: 18 out 2021

Martins SL, Falcão RP. A importância da imunofenotipagem na leucemia mielóide aguda. Rev Assoc Med Bras. 2000;46:57-62.

Melo FML. Aspectos hematológicos e clínicos de crianças leucêmicas no período de indução da quimioterapia. Dissertação (Mestre em Saúde, Sociedade e Endemias) - Universidade Federal do Pará. Belém. 2012.

Moraes ES, et al. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. Ciênc. saúde colet. 22 (10), Out 2017.

Quinteiro, CHG; Ariza, CPA; Pinedo PR. Bacteriemia por Capnocytophaga spp. en un paciente pediátrico neutropénico com leucemia linfoide aguda. Repository Javeriana, vol.1, p. (212-214), 2006.

Rodrigues JC; Filho LVFS; Bush A. Diagnóstico etiológico das pneumonias - uma visão crítica. Scielo, vol.78, p. (1-12), 2002.

Rorolen, MM. Pacientes Críticos com Câncer e Sepse: Evolução Clínica e Fatores Prognósticos. Dissertação (Mestre em Oncologia)- Instituto Nacional de Câncer. 17 Rio de Janeiro. 2012.

Salgado, DNS, et al. Importância da presença de granulações tóxicas para o diagnóstico hematológico de septicemia. Scielo, vol.29, p. (373-377), agosto de 2006.

Santos PSS; Messaggi AC; Mantesso A; Magalhães MHCG. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. Core UK, vol.57, p. (339-344), julho/setembro de 2009.

Silva GC et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [online]. 2006, v. 42, n. 2, pp. 77-84.

Souza CA, et al. Leucemia mielóide crônica. Revista da Associação Médica Brasileira [online]. 2013, v. 59, n. 3, pp. 220-232.

Vieira, AF; Neves B; Tonelli, SR. Perfil epidemiológico da leucemia linfóide nas regiões do Brasil. Revista Lusiada, vol.14, n.37, p. (1-14), outubro/dezembro de 2017.