

Infecção durante a Aplasia no Tratamento de Indução das Leucemias Agudas Mieloblásticas

MARIA DO SOCORRO P. DE OLIVEIRA

Médica da Seção de Hematologia Clínica do INCa., Rio de Janeiro – RJ.

RESUMO

Este estudo confirma a freqüência das infecções em pacientes neutropênicos, bem como ressalva que nem sempre é possível se chegar a um diagnóstico de infecção com exame bacteriológico comprobatório. A grande maioria das infecções é devida a germes Gram-negativos. Sua freqüência aumenta com a duração da hospitalização. Os exames bacteriológicos iniciais negativos são sem valor. No entanto existe, sobretudo em crianças, um certo número de infecções por germes Gram-positivos onde os exames iniciais do rinofaringe eram positivos.

Este estudo confirma sobretudo que:

- *existe ligação direta entre leucopenia e infecção;*
- *a idade é importante para avaliação do prognóstico, considerando-se alto risco aqueles pacientes com mais de 41 anos;*
- *as infecções mais graves são aquelas de localização pulmonar, principalmente quando resultantes de germes como Serratia, Pseudomonas, Aspergillus;*
- *os programas profiláticos, instituídos antes da fase neutropênica mostraram baixo índice de infecção, bem como menor índice de mortalidade;*
- *as transfusões de leucócitos completam a ação da antibioticoterapia.*

OBJETIVO

Como as infecções são a causa da maioria dos episódios febris em pacientes portadores de leucemias agudas, nós nos propomos, neste estudo retrospectivo de 147 pacientes, a analisar:

- as complicações infecciosas durante a fase aplásica seguida à indução do tratamento, ou seja, a incidência de septicemias por germes identificados;
- as pneumopatias;
- a eficiência das associações de antibiótico; e
- a eficiência das transfusões de glóbulos brancos.

Esses pacientes foram tratados, seguindo três protocolos quimioterápicos (22050, 11 LAM 74, ALGB 7521) no "Serviço do Prof. Jean Bernard –

* Trabalho realizado no Institut des Recherches sur les Maladies du Sang-Service du Prof. Jean Bernard (1978-1979). Tese e título de Assistent Etranger-Universite Paris VII, traduzido e publicado com permissão dos orientadores.

Hôpital Saint Louis — Paris". A duração média de aplasia destes casos foi de duas a quatro semanas.

O papel dos granulócitos, o número de neutrófilos circulantes, a frequência de febre e a natureza da infecção foram aqui analisados.

O prognóstico dos pacientes foi avaliado em função da idade do paciente, da duração e gravidade da aplasia, do comprometimento pulmonar e da natureza dos germes.

INTRODUÇÃO

Embora os tratamentos modernos tenham transformado o curso das doenças malignas pela utilização de agentes quimioterápicos, as drogas utilizadas, pelo seu modo de ação e ausência de especificidade, provocam grande mielossupressão, imunodepressão e conseqüentemente numerosas complicações infecciosas. Notadamente, as infecções ligadas à mielossupressão são a casua de 70% de morte, por bacilos Gram-negativos.

As infecções se disseminam rapidamente nos pacientes e as septicemias são freqüentes em 35% dos casos com pneumopatias, segundo trabalhos de diversos autores.

Nos estudos de Bodey e col., nenhum doente com nível de granulócitos acima de $1.000/\text{mm}^3$ teve septicemia. Por outro lado, 65% dos pacientes com menos de $1.000/\text{mm}^3$ tiveram septicemia associada ou não a uma pneumopatia.

MATERIAL

O material de base comportou 147 prontuários de pacientes portadores de LAM, registrados no "Service d'Hématologie de l'Hôpital Saint Louis" entre 1971 e 1976. Esses pacientes foram incluídos em três protocolos:

- 22050 67 casos
- 11 LAM 74 34 casos
- ALGB 7521 46 casos

MÉTODOS

Critérios adotados para definir uma infecção:

- **Síndrome Septicêmica:** uma temperatura superior ou igual a 38°C durante mais de três dias consecutivos e a presença de hemocultura positiva. Nos pacientes considerados como portadores de pneumopatia, o diagnóstico foi feito por exames clínicos e radiológicos. Apesar de terem sido praticadas lavagens traqueobrônquicas, o isolamento de germe nessas secreções é, às vezes, negativo; também a contaminação do material por germes faríngeos torna delicada a interpretação dos resultados.
- **Síndrome Urinária Infecciosa:** uma curva térmica superior ou igual a 38°C e culturas de urina positivas acima de 100.000 colônias de germes potencialmente patogênicos.
- **Infecção de Origem Desconhecida:** todo episódio febril de mais de 48 horas e todos os exames bacteriológicos estéreis.

Certas infecções menos encontradas, tais como peritonites, enterites, sinusites, esofagites e meningites foram excluídas como entidade, graças ao número reduzido de casos. Quando encontradas, vinham precedidas de outra infecção como a cutânea ou a urinária, por exemplo. Concentramos assim este estudo sobre cinco tipos mais conhecidos de infecção localizada, a saber:

- pneumopatias
- infecções das vias aéreas superiores
- infecções cutâneas
- infecções das vias urinárias
- septicemias.

SEPARAÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO IDADE, SEXO E EVOLUÇÃO

Predominância do sexo masculino (52%) sobre o feminino (48%), porcentagem máxima de doentes com idade abaixo de 41 anos (53%).

A remissão completa foi obtida em 59% dos casos, 16% não a obtiveram e 25% dos pacientes faleceram durante a aplasia. Ressaltamos que a grande maioria destas mortes foram devidas a problemas infecciosos. O grande risco varia com a idade, pois observa-se uma mortalidade maior a partir de 41 anos (sobretudo acima de 61 anos).

Podemos concluir deste quadro que as faixas etárias mais comprometidas pelas infecções graves (pneumopatia, septicemia, infecção urinária) são aquelas acima de 41 anos. Enquanto que infecções das vias aéreas superiores (VAS) foram mais notadas entre aqueles de 1 a 20 anos.

FREQUÊNCIA DE INFECÇÃO POR PROTOCOLO UTILIZADO

Nos 147 doentes portadores de LAM que foram tratados por três protocolos diferentes, 145 apresentaram episódios febris durante a fase aplásica devido a problemas infecciosos. Os tipos específicos de infecções destes pacientes foram sujeitos a investigações e complicações infecciosas fatais foram encontradas. Porém a origem da febre em 18% dos casos não foi encontrada, apesar de intensas investigações em laboratório.

A idade parece ser um fator importante no prognóstico dos doentes infectados durante a fase aplásica das LAM. Dentre as 36 mortes por problemas infecciosos, 80% estavam na faixa etária acima de 41 anos.

QUADRO 1

Infecções em Função da Idade

| Idades | Total | Nº com Infecção | Septi-cemia | Pneumop. | Febre Origem desc. | Infec. Cutan. | Infec. Urin. | Infec. VAS |
|--------|-------|-----------------|-------------|----------|--------------------|---------------|--------------|------------|
| 1-10 | 21 | 20 | 3 | 4 | 4 | 6 | 4 | 8 |
| 11-15 | 16 | 16 | 5 | 4 | 3 | 5 | 5 | 6 |
| 16-20 | 10 | 10 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 5 |
| 21-40 | 30 | 30 | 10 | 5 | 6 | 9 | 4 | 9 |
| 41-60 | 42 | 42 | 16 | 8 | 5 | 16 | 10 | 11 |
| | 147 | 145 | 47 | 31 | 26 | 48 | 35 | 51 |

QUADRO 2

Relação entre Idade e Evolução

| EVOLUÇÃO | Nº de casos | % | IDADE | | | | | |
|--------------|-------------|----|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| | | | 1-10 | 11-15 | 16-20 | 21-40 | 41-60 | + 61 |
| Reversível | 105 | 76 | 20 | 15 | 8 | 26 | 26 | 14 |
| Irreversível | 36 | 24 | — | 1 | 2 | 4 | 16 | 13 |

ESTUDO BACTERIOLÓGICO INICIAL E AS INFECÇÕES DURANTE A APLASIA

Dentre os doentes estudados, 56% foram hospitalizados já com uma síndrome infecciosa, conforme vemos:

- 20 apresentavam febre com angina importante;
- 22 eram portadores de uma pneumopatia clínica e radiológica evidente;
- 10 apresentavam abscesso cutâneo recidivante;
- 4 apresentavam distúrbios gastrintestinais (diarréias) e lesões bucais (estomatites);
- 25 apresentavam uma síndrome febril sem infecção evidente.

Apesar destes achados, a origem das infecções nos pacientes portadores de neutropenia, no entanto, é discutida; se é endógena ou exógena. Nós procuramos estabelecer uma relação entre os germes encontrados durante o exame inicial e os germes responsáveis pelas

infecções durante o período de aplasia terapêutica.

Nós vimos que há muito pouca relação entre os germes responsáveis pelas infecções durante aplasia e aqueles que foram encontrados antes nos exames iniciais. No entanto, entre os pacientes que tiveram uma septicemia inicial por germes Gram-positivos, em 23%

dos casos, o germe já havia sido identificado na orofaringe antes da quimioterapia.

NATUREZA DO GERME E FOCO DE INFECÇÃO

Nós podemos afirmar que no total dos pacientes portadores de uma infecção os bacilos Gram-negativos eram res-

QUADRO 3

Relação entre os germes encontrados durante a aplasia e aqueles encontrados inicialmente na Rinofaringe

| Resultados dos exames iniciais | Nº Total | Sepse | Pneumopatia | Inf. Cutânea | VAS | Aparelho Urinário |
|--------------------------------|----------|-------|-------------|--------------|-----|-------------------|
| ESTÉREIS | 34 | 13 | 4 | 11 | 14 | 9 |
| <i>N. Saprofitas</i> | 15 | 1 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| <i>Streptococcus</i> | 35 | 7 | 0 | 5 | 7 | 2 |
| <i>Stafilococcus</i> | 34 | 4 | 0 | 3 | 6 | 0 |
| <i>Candida albicans</i> | 10 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| <i>E. coli</i> | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Pseudomonas</i> | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| <i>Proteus mirab.</i> | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

ponsáveis por estas infecções em 80% dos casos. *E. coli* e *Pseudomonas* foram os bacilos mais freqüentes e responsáveis por 76% das Septicemias e 91% das pneumopatias.

Em relação às Septicemias encontramos com freqüência a associação de germes Gram-positivos e Gram-negativos responsáveis pela Septicemia.

SEPTICEMIAS E PORTAS DE ENTRADA DO GERME

Os critérios adotados para definir como porta de entrada de um germe são os seguintes:

- por um local dado: germe idêntico àquele da hemocultura, e encontrado antes da hemocultura +, e antes da aplasia.

Encontramos 17 episódios de Septicemia sem porta de entrada identificada. Se bem que uma pneumopatia é discutível como uma porta de entrada para uma Septicemia, encontramos 51% dos casos com associação de Sepse + pneumonia aos mesmos germes.

Freqüência de uma infecção em função do nível de granulócitos circulantes:

- relação entre os diferentes níveis de granulócitos durante a aplasia e a febre;
- papel dos neutrófilos nas infecções.

Nós dividimos os níveis de granulócitos em quatro grupos:

- < 100
 - > 100 < 500
 - > 500 ≤ 1000
 - > 1000
- consideramos como febre a temperatura de 38°C.

O número dos neutrófilos foi determinado diariamente em acompanhamento ao episódio febril. Nós consideramos as mesmas curvas de temperatura durante 10 dias e 10 dias.

O índice de infecção foi determinado pelos dias de febre e dias de aplasia:

A febre foi mais freqüente naqueles pacientes que apresentaram um número de neutrófilos abaixo de 1.500/mm³.

QUADRO 4

| | ≤100 | | ≥ 100 ≤ 500 | | > 500 ≤ 1000 | | >1000 | |
|------------------|------|-----|-------------|-----|--------------|-----|-------|-----|
| | <10 | >10 | <10 | >10 | <10 | >10 | <10 | >10 |
| Dias de aplasia | | | | | | | | |
| Nº total | 13 | 16 | 36 | 37 | 16 | 10 | 16 | 2 |
| Nº pac. c/febre | 12 | 16 | 35 | 35 | 15 | 8 | 12 | 2 |
| Índice de Infec. | 0,7 | 0,8 | 0,5 | 0,7 | 0,3 | 0,4 | 0,2 | 0,3 |
| Nº de mortes | 8 | 6 | 6 | 13 | 2 | 0 | 1 | 0 |

A freqüência de infecção foi inversamente proporcional ao número de neutrófilos circulantes. O índice de infecção baixa em função do aumento de níveis de granulócitos circulantes.

A proporção de mortes durante o período de aplasia foi de 94% quando os níveis de neutrófilos estavam abaixo de 1000/mm³.

ANTIBIOTICOTERAPIA

A antibioticoterapia foi empregada, quando havia uma febre de 38°C sem germe conhecido (antibioticoterapia empírica) e adotada aos dados obtidos através dos exames laboratoriais positivos (antibioticoterapia adaptada).

Os principais antibióticos utilizados neste grupo de pacientes segundo a classificação de Maten e Wise, foram:

- G₁ — Polymixinas = Polimixin B, colimicina, aremixina

Aminosídeos = Gentamicina, tobramicina, canomixina, neomicina e ampicacina

- G₂ — Betalactamínicos = Penicilina G, ampicilina, carbenicilina, cefalosporina

- G₃ — Macrólidos = Lincoicina e rifamicina

Estes antibióticos foram administrados durante pelo menos quatro dias consecutivos. As associações mais freqüentes

foram: aminosídeo + betalactamínicos. O tratamento era considerado eficaz desde que a apirexia e os exames bacteriológicos fossem negativos. O tratamento antituberculoso era instalado desde que houvesse um quadro clínico suspeito de tuberculose ou história clínica anterior. Neste estudo, 82 pacientes já foram hospitalizados apresentando uma síndrome infecciosa, sendo então instalado um tratamento antibiótico antes do tratamento quimioterápico.

RESULTADOS

Durante o período de tratamento com antibióticos na forma empírica as associações mais freqüentes foram as seguintes: gentamicina + cefalotina; gentamicina + carbenicilina; gentamicina + ampicilina e gentamicina + colimicina.

A resposta satisfatória ao primeiro tratamento foi de 48% dos casos. Mesmo com um exame bacteriológico negativo, se a febre persistia, a antibioticoterapia era continuada mais uma semana, e os exames eram repetidos. Dependendo destes novos resultados, os caminhos para antibioticoterapia era mudados.

Em 68% dos pacientes a febre de etiologia desconhecida desaparecia sob antibioticoterapia empírica, entre 7 e 20 dias de tratamento.

Nós constatamos que havia pouca diferença entre as associações utilizadas: gentamicina — cefalotina / gentamicina + carbenicilina; com respostas

satisfatórias de 49% e 43%, respectivamente.

O emprego de polimixina foi sempre preconizado desde que o paciente tivesse um nível de leucócitos acima de 1000/mm³. Os resultados foram eficazes em 36% dos casos. Em geral, todos os pacientes que receberam polimixina eram portadores de infecção urinária. O tratamento era considerado eficaz quando o paciente permanecia em apirexia durante mais de 48 horas.

O RESULTADO GLOBAL DO TRATAMENTO ANTIINFECCIOSO

A infecção foi controlada em 70% dos casos, mais frequentemente quando o paciente apresentava mais de 1000 granulócitos circulantes. Em 29% dos casos, a infecção não pôde ser controlada, e os pacientes faleceram por choque septicêmico ou insuficiência respiratória aguda ou insuficiência renal. Entre estes pacientes, a remissão completa não tinha sido obtida. Dos pacientes que apresentaram septicemia, 15 foram detectados antes da antibioticoterapia, entre 3-6 dias após o começo da aplasia, 32 se positivaram ainda sob antibioticoterapia empírica entre 7-20 dias depois do início do tratamento quimioterápico.

TRANSFUSÕES DE GLÓBULOS BRANCOS

As transfusões de glóbulos brancos foram praticadas em 90 doentes com aplasia. Na grande maioria dos casos, elas foram realizadas em associação com antibioticoterapia e desde que a febre fosse superior a 38,5°C durante mais de quatro dias.

Cada transfusão continha em média 10¹¹ células, na maioria dos casos provenientes de portadores de leucemia mielóide crônica.

A ação destas transfusões foi estudada após a evolução da febre e do quadro clínico da infecção.

Os pacientes receptores de glóbulos brancos foram ao total de 90, uma quantidade média de 2,2 transfusões por paciente em um período de aplasia de 15-25 dias; predominância de adultos (63%); todos os pacientes estavam com aplasia e febris.

Trinta pacientes portavam septicemia sendo que 11 estavam associados e uma pneumopatia e 45 apresentavam mais de um foco infeccioso patente.

Em 67% dos pacientes, o germe responsável pela infecção era Gram-negativo.

3) **ação eficaz**: casos onde haviam queda brutal da temperatura e apirexia definitiva.

TRANSFUSÕES DE GLÓBULOS BRANCOS E SEUS RESULTADOS

Em 34% dos casos, as transfusões tiveram uma ação nula; em 29%, obtiveram uma ação transitória; e em 37%, obtiveram uma ação eficaz.

Na maioria destes casos onde a ação dos glóbulos brancos foi nula, a infecção predominante era pneumopatia. Se bem que a eficácia das transfu-

QUADRO 5

Aplasia e Transfusões de Glóbulos Brancos

| Nível dos granulócitos/mm ³ | 500 | 100 500 | 500 1000 | 1000 |
|--|-----|---------|----------|------|
| Nº total | 29 | 73 | 26 | 8 |
| Nº receptores | 22 | 53 | 11 | 4 |
| Septicemia | 3 | 13 | 3 | — |
| Pneumonia | 6 | 14 | — | 1 |
| F.O.D. | 3 | 9 | — | 3 |
| Outras infecções | 10 | 17 | 8 | — |
| Reversível | 12 | 37 | 10 | 4 |
| Irreversível | 10 | 16 | 1 | — |

Neste quadro analisamos o estado clínico do paciente antes de receber a transfusão de glóbulos brancos. O número de leucócitos circulantes em geral era inferior a 1000/mm³.

Os diferentes tipos de ação das transfusões foram estudados:

1) **ação transitória**: caso onde havia uma baixa de temperatura e depois nova ascensão terminal nos dias seguintes;

2) **ação nula**: caso onde havia persistência do estado febril;

sões não esteja ligada à gravidade do estado infeccioso, a porcentagem de sucesso terapêutico é idêntica quando existe uma septicemia isolada ou ligada a outro foco infeccioso e quando a febre é de origem desconhecida.

A maior parte dos doentes havia se submetido a uma antibioticoterapia de largo espectro ou adaptada a germes isolados, sem contudo haver melhora no seu estado clínico.

Parece que a ação dos granulócitos transfundidos pode completar a ação dos antibióticos.

DISCUSSÃO GERAL DOS RESULTADOS

Embora já esteja claro que o processo leucêmico por si só determine febre entre os pacientes, a maioria dos pesquisadores são unânimes em considerar que 60-70% dos episódios febris são devidos a uma infecção provada. Levine e cols.^{42, 44} são mais radicais, pois atribuem todos os episódios febris a infecções bacterianas. Além do mais, elas são sempre conseqüentes a germes Gram-negativos: septicemias e pneumopatias. Por outro lado Bodey, Stephen Spencer e cols.^{7, 51, 49} insistem na pobreza freqüente do quadro clínico ou radiológico que acompanha uma infecção nos pacientes leucêmicos, e na disseminação rápida destas infecções. Isto mostra bem a importância da vigilância da febre e de considerá-la como sinônima de uma infecção. A incidência dos episódios infecciosos parece ser sensível ao grau da aplasia após o tratamento quimioterápico.

A relação entre a duração da aplasia e a freqüência das infecções é inversamente proporcional ao valor absoluto dos leucócitos circulantes. Quanto menores os índices de neutrófilos, maior o número de infecções. A idade também desempenha um papel importante na freqüência das infecções. Frei, Boggs e cols.^{18, 19}, em estudo clínico sobre infecções nos portadores de neoplasias, concluíram que a alta incidência de infecções entre estes pacientes é também conseqüente a um grande período de hospitalização. Como as crianças obtêm uma remissão completa mais rápida⁴⁰ elas não têm tantas infecções quanto os adultos. Nós encontramos neste estudo uma proporção de 78% de infecção grave nos adultos e 22% nas crianças. Bodey e cols.^{5, 6, 11} após estudos epidemiológico ressaltam que a contaminação dos doentes por ba-

cilos Gram-negativos se faz durante as hospitalizações. Funada e cols. sugeriram que a contaminação pode ter também origem endógena, pois eles isolaram germes nas gargantas e trato gastrointestinal logo em seguida às hospitalizações dos pacientes que apresentaram posteriormente infecção aos mesmos germes.

No serviço do Prof. Jean Bernard, os germes encontrados nos exames iniciais da garganta e coproculturas nem sempre corresponderam àqueles encontrados como responsáveis por infecção durante a aplasia. Os bacilos Gram-negativos não foram freqüentemente encontrados nos exames iniciais. Porém 26% dos pacientes portadores de septicemia por germe Gram-positivo tiveram o germe isolado nos seus exames iniciais da rinofaringe.

No que se refere à porta de entrada das infecções que causaram septicemias, os locais mais freqüentes foram pneumopatia (51%), infecções cutâneas (31%) e orofaringe (16%). Bodey e Rodrigues^{8, 4, 6} consideram de grande importância os exames iniciais da orofaringe e coproculturas positivos para *Pseudomonas* pois 50% dos pacientes desenvolvem uma infecção localizada (por estes germes), em particular pneumopatia, durante o período de aplasia.

Finalmente, a fonte e os caminhos de aquisição de bacilos Gram-negativos continuam a ser bastante discutidos, porém existe um consenso geral no que se refere aos germes causadores de graves infecções em pacientes neutropênicos. No nosso estudo verificamos que *Pseudomonas sp.* e *E. coli* foram responsáveis por 56% dos episódios septicêmicos comprovados. *Pseudomonas* foi responsável por 30% das pneumopatias, seguidas por *Serratia sp.* (26%) e *Klebsiella* (19%). Neste estudo encontramos septicemias resultantes de contami-

nação de germes múltiplos, ou seja: *Pseudomonas* + *Candida albicans*, *Klebsiella* + *Salmonella* num total de 11 casos.

O papel dos granulócitos foi colocado em discussão neste estudo, e ficou provado que o número de polinucleares neutrófilos circulantes é muito importante, bem como a freqüência da febre e a relação com a infecção. Quando os neutrófilos absolutos eram inferiores a 500/mm³ a febre era freqüente em 98% dos casos. A freqüência de hemoculturas positivas e pneumopatias aumentou quando o número de neutrófilos era inferior a 1000/mm³. Nestes níveis, índices de infecção graves aumentaram, com uma taxa de mortalidade de 55%, e entre estes doentes, a predominância de adultos com idade superior a 41 anos. A relação entre o estado clínico infeccioso inicial, a evolução e o prognóstico também foram objeto de pesquisa neste trabalho. Encontramos entre os pacientes hospitalizados com síndrome febril 6% de óbito nos primeiros dias da aplasia. Naqueles que apresentavam Pneumopatia, a taxa de mortalidade foi de 50% durante a aplasia. Isto demonstra o alto risco de um paciente com leucemia mielooblástica aguda, com uma pneumopatia inicial no tratamento quimioterápico.

Quando uma febre acima de 38°C se instalava no paciente durante o tratamento de indução ainda sem exame bacteriológico, uma antibioticoterapia era instituída, visto que a pronta internação era imperativa nestes pacientes neutropênicos, para se evitar uma disseminação infecciosa^{5, 7, 11, 13, 14, 39, 43}.

Os aminoglicosídeos e os betalactaminos foram os antibióticos de escolha por causa de seus largos espectros de atividades.

A combinação de gentamicina + cefalotina foi feita sob regime de antibioticoterapia em-

pírica (56% dos casos) com uma resposta objetiva de 49%. Quando esta associação foi empregada sob adaptação aos germes encontrados, o seu sucesso esteve especialmente relacionado à origem da infecção e aos níveis de leucócitos circulantes. A micacina foi utilizada quando os germes eram resistentes aos aminoglicosídeos. Em associação com minocina, o sucesso obtido foi de 40%. A grande maioria das infecções graves foram as pneumopatias, septicemias, causadas por *Serratia sp.*, *Klebsiella sp.* e *Echerichia coli*.

As transfusões de glóbulos brancos foram feitas em 61% dos casos. A eficiência destas transfusões foi apreciada pelas modificações observadas nos receptores, em 24 a 48 horas seguintes à transfusão. Ação transitória foi observada em 26 pacientes. Todos os pacientes submetem-se a uma antibioticoterapia de largo espectro, empiricamente ou adaptada aos germes isolados no exames bacteriológicos; um sucesso terapêutico foi obtido em 33 doentes (37%). Os resultados clínicos observados confirmam a eficácia das transfusões leucocitárias.

Bussel, Benbunam e Bernard²¹, após pesquisas experimentais, demonstraram que a eficiência transfusional é ligada a dois fatores: um quantitativo e outro qualitativo, ou seja, a dose de leucócitos injetada, a compatibilidade imunológica e o valor funcional das células são de grande importância.

Parece que através destes fatores, os granulócitos transfundidos nos pacientes aplásicos, completam a ação dos antibióticos. Desde que a alta incidência e o alto índice de mortalidade nos pacientes neutropênicos foram bem estudados, os estudos profiláticos foram sendo elaborados. Bodey, Levine e Deisseroth^{5, 7, 15, 27, 43} são de comum acordo em relação ao ambiente hospitalar e à flora

endógena do paciente como fatores muito importantes para a contaminação pelos bacilos Gram-negativos.

As experiências com a Life Island (LI) e o Laminar air folow (LAF) mostram a reduzida contaminação nosocomial e a baixa taxa de infecção nos doentes neutropênicos^{15, 44, 45}.

Os esquemas de desinfecção intestinal reduziram a morbidade e mortalidade das infecções durante a aplasia⁴³. Mannoni e cols.⁴⁸ aplicam quimioterapia e transfusão de leucócitos concomitantemente nos pacientes com LAM, com 0% de mortalidade durante a indução de remissão.

SUMMARY

This study confirms the frequency of infections in neutropenic patients and shows that bacteriological tests alone are not valuable as diagnostic tools in these instances. The great majority of Infections is due to Gram negative germs.

The author concludes that:

- *there's straight dependence between leucopeny and infection*
- *age of patients is important for prognostic evaluation*
- *the worst infection are those of pulmonary localization.*
- *prophylatic programs instituted before the neutropenic phase caused lower number of infections, as well as a decrease in the mortality figures*
- *transfusions of leucocytes give a complement to antibiotics.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMS, E. — Observations on a hydrophila septicaemia in a patient with leukaemia. *I. Clin. Pathol.* (191) 24: nº 6, pp 491-492.
2. ATKINSON, K.; KAY, H.E. et col. — Septicaemia in the neutropenic patients. *Brit. Med. Journal* 3: nº 5925, pp 244, 247, 1974.
3. BODEY, G.P. et col. — Quantitative relationships between circulating leucocytes and infections in patients with la. *Ann. Intern. Med.* vol. 64, nº 2, pp 328, 1966.

4. BODEY, G.P. et col. — Pulmonary complications of cancer 19: 408, 1969.
5. BODEY, G.P. — Infection in cancer patients. *Cancer Treatment Reviews*, 2: pp 89, 128, 1975.
6. BODEY, G.P. — Epidemiological studies of pseudomonas SP in patients with leukemia. *Ann. J. Med. Sci.* 260: 82, 1970.
7. BODEY, G.P. — Management of infections complications during cancer chemotherapy. *Cancer Chemotherapy* 1, N. York, pp. 203, 1972.
8. BODEY, G.; RODRIGUES, V. — Fever and infections in leukemic patients. *Cancer* 41: pp.1610, 1622, 1978.
9. BODEY, G.; BOYD, A. et col. — Multiple organism septicaemia in acute leukaemia: analyses of 54 episodes. *Arch. Intern. Med.* 116: pp. 266, 272, 1965.
10. BODEY, G.P. — Cytomegalic inclusion disease in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 62: 899, 1965.
11. BODEY, G.P.; RODRIGUEZ, V. — Advances in the management of pseudomonas SP infections in cancer patients. *E.F. of Cancer*, vol. 6, pp. 435, 1973.
12. BODEY, G.P. et RODRIGUEZ, V. — Carbenicillin therapy of gram negative bacilli infections. *Amer. J. Med. Sci.* 257: 408, 1969.
13. BODEY, G.P. — Carbenicillin therapy of *P. aeruginosa* infections. *S. Amer. Med. Ass.* 218: 62, 1962.
14. BODEY, G.P. et RODRIGUEZ, V. — Antibacterial therapy — Special considerations in neutropenic patients. *Clinics in Haematology*, vol. 5 nº 2, 1976.
15. BODEY, G.P. et RODRIGUEZ, V. — Protected environment — Prophylactic antibiotic programs. Microbiological studies. *Clinics in Haematology* 5: 2, 1978.
16. BODEY, G.P.; MIDDLEMAN, E.; RODRIGUEZ, V. — Infections in cancer patients. Results with gentamycin sulfate therapy. *Cancer* 29: 1968-1972.
17. BERNARD, J.F.; RENOU, M. — Episodes febriles au cours de la phase agrannulocytaire du traitement des LAM. *Sem. des Hopitaux* 52: nº 2, pp. 111-113, 1976.
18. BOGGS, D., FREI, E. III — Clinical studies of fever and infections in malignant neoplastic diseases. *Cancer* 13: 1249, 1253, 1960.
19. BOGGS, D.; FREI, E. III — Fever in malignant neoplastic disease. A controlled study of tetracycline therapy. *Amer. Intern. Med.* 53: pp. 754, 764, 1963.
20. BURGESS, M.A., DE GOUCHY, G.C. — Septicemia in acute leukemia. *Med. J. Aust.* 22-1: pp. 1113-1117, 1969.
21. BUSSEL, A.; BENBUNAN, M. — Enseignements tires des transfusions des granulocytes appliquees au traitement des infections compliquant les aplasies induites par les chimiotherapies anti-leucemiques. *Sem. Hôp. Paris* 52: nº 2, 1976.
22. BRUCE, A.C.; MYERS, C.E.; COLEMAN, N.C. — The clinical pharmacology of anti-neoplastic agent.

- N. Engl. Med.* pp. 292, 1107-1112, 1159, 1168, 1975.
23. CABE, W.R. — Endotoxin and bacteremia due to gram negative organisms. *New. Eng. J. Med.* 283: 1342, 1970.
 24. CAMILLERI, J.P.; KIEBOLD, J. — Complications pulmonaires terminales des leucoses aigues. *Phat. Europ.* vol. 7, pp. 83-93, 1972.
 25. CAUBARRERE, I. — Les pneumopathies infectieuses au cours de la chimiotherapie des hemopathies malignes. *Rev. Prat.* 26: n° 29, pp. 2051-2060, 1976.
 26. COLLETE, L. — Les septicemias dans les leucemies aigues de l'adulte. *Thèse Paris*, 1975.
 27. DIETRICH, M.; RASCHE, M. — Antimicrobial therapy as a party of the decontamination procedures of patients of acute leukaemia. *Europ. J. Cancer*, vol. 9, n° 6, pp. 443-447, 1973.
 28. FREI, E. III; LEVIN, R.H.; BODEY, G. — The nature and controled of infections in patients of acute leukaemia. *Cancer Res.* 25: pp. 1511-1515, 1965.
 29. FUNADA, H. et col. — Septicemia in acute leukemia. *Japanese J. of Med.* 15: n° 2, pp. 115-124, 1976.
 30. GATMAITAN, B.G. et col. — Gentamycin in gram-negative. *The Amer. J. of Med. Sci.*, vol. 260, pp 90-94, Aug. 1978.
 31. GIFFORD, R.R.; LAMBE, D.W. — Septicemia due to a: hydrophila. *Amer. J. Med. Sci.* 263: n° 3, pp. 157-161, 1972.
 32. GOODAL, P.T.; VOSTI, K.L. — Fever in acute leukaemia. *Arch. Int. Med.* 135: n° 9, pp. 1197-1203, 1975.
 33. GAUBON, M. — Les septicemias a bacilles gran negatif. *Rev. Prat.* 19: pp. 1985-2005, 1969.
 34. GRAW, R.G.; HERZING, G. — Normal granulocyte transfusions. *New Engl. J. of Med.*, vol. 287 n° 8, Aug. 24, 1972.
 35. JOHANSON, W.; SANFORD, J. — Nosocomial respiratory infections with gram negative bacilli. *Ann. Int. Med.* 77: pp. 701-706, 1972.
 36. JAMES, A.K.; REMINGTON, J. — Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukaemia and lymphoma. *Clinics in Haematology* vol. 5, pp. 2, June 1976.
 37. KATZ, M.E. — Disseminated candidiasis in patients with L.A. Successful treatment with miconazole. *JAMA*, 237: n° 11, pp. 1124-1124, 1977.
 38. KLASTERSKY, J. — The use of synergistic combinations of antibiotics in patients with haematological diseases. *Clinics in Haematology* 5: 2, 1976.
 39. LEVINE, A. — Recent developments in the supportive therapy of myelo acute leukaemia. *Cancer* 42: pp. 883-894, 1978.
 40. LASCARI, A.D. — *Leukaemia infections in childhood*. Springfield Ed., C. Thomas, pp. 193-243, 1973.
 41. LOPEZ, J.F.; QUESADA, J. — Bacteremia and osteomyelites due to A. Hydrophila. *Amer. J. Clin. Pathol.* 50: n° 5, pp. 587-594, 1968.
 42. LEVINE, A.S. — Hematologic malignes and other marrow failures states: progress in the management of complications of infections. *Semin. in Hematology*, vol. XII, n° 2, pp. 141, 1974.
 43. LEVINE, A.S. — Protect enviroment — prophylactic antibiotic program: clinical studies. *Clinics in Haematologic* 5: 2, 1976.
 44. LEVINE, A.S.; YOUNG, R.C. — Management of infections in patients with leukaemia and lymphoma, current concepts and experimental approaches. *Seminars in Hematology*, vol. 9, n° 2, April 1972.
 45. LEVINE, A.S. — Germ-free biology and the patient with malignant disease: clinical and pre-clinical studies. *Cancer-Chimio Reports* part 3, 4, pp. 61-71, 1978.
 46. MANONI, P.; RADEAU, E.; RODET, M. — Transfusions des globules blancs — interet d'une attitude preventive dans les traitements des aplasies post-chimiotherapie des leucemies aigue Myeloblastique. III *Congrès Français d'Hematologie*, avril 1977.
 47. MC CREDIE, K.; HESTER, J.P. — White blood cell transfusions in the management of infections in neutropenic patients. *Clinics in Haematology*, vol. 5: 2, June 1976.
 48. MANONI, P. et col. — Granulocyte transfusions by prevention of infection. *New Engl. J. Med.*, vol. 299, n° 9, pp. 489, Aug. 1978.
 49. RAAB, S.O. HOEPRICH — The clinical significance of fever in acute leukaemia. *Blood* 16: 1609, 1960.
 50. SERRA, P. BRANDIMARTE — The problem of infection in acute leukaemia. *Res. Clin. Lab.* 6: n° 319-325, 1976.
 51. STEPHEN, C. SCHIMPF — Origin of infection in lanf significance of hospital acquisition. *Ann. Int. Medicine*, 77: 707-714, 1972.
 52. SCHNEIDER, H. — Les infections bacteriennes au cours des leucemies aigues. *Sem. Hôp. Paris* 43: 438-446, 1967.
 53. SCHWAREMBERG, L.; MATHE, G. — Le traitement symptomatique de l'agranulocytose par les transfusions de globules blancs. *Nouv. Presse Med.* 74: n° 21, 1057-1060, 1966.
 54. SMITH, C.B. et col. — "In vitro" activity of carbenicillin and treatment of infection due to pseudomonas with carbenicillin single and in combination with gentor. *J. Inf. Dis.* 122: 514, 1970.
 55. VALDIVI M. — Bacterial infection in haematological diseases. *Clinics in Haematology* 5: 2, jun. 1976.
 56. VIOLA, M. YOUNG — Acute leukaemia and infection. *JAMA*, 201: 923-926, 1967.
 57. WINSTON, D.J. — Granulocyte transfusions por prevention of infection. *New Engl. J. Med.* 299: n° 9, 488-490, 1978.
 58. HEISH, E.M.; BODEY, G.P.; NIES, B.A. and FREIREICH, E.J. — Causes of deaths in acute leukemia, a ten year study of 414 patients frow 1954-1963, *JAMA*, 193: 105-109, 1965.
 59. SCHIMPF, S.C., YOUNG, V.M. et col. — Empiric therapy with carbenicillian and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *New Engl. J. Med.* 284: 1061-1064, 1971.
 60. YOUNG, V.M.; SICKLES, E.A.; WIERNICK, P.H. — Pneumonia in acute leukaemia. *Ann. Intern. Med.* 79: 528-534, 1973.
 61. VALDIVIESCO, M.; BODEY, E.L. — Amikacin therapy of severe infections produced by Gram-negative bacilli resistant to gentamicin. *Amer. J. Med. Sci.* (in press).