

Artigo / Article

## Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias

### *Evaluation of opportunistic infections in children suffering from leukemia*

Cristina Gabe<sup>1</sup>Denise R. Almeida<sup>2</sup>Luciano O. Siqueira<sup>3</sup>

A leucemia é a principal neoplasia maligna de crianças e adolescentes, particularmente as leucemias agudas. A hiperproliferação clonal de precursores hematopoéticos, combinada à terapia antineoplásica, induz a um variável grau de comprometimento imunológico com conseqüente aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas. O objetivo deste trabalho foi descrever a frequência das leucemias e os principais eventos infecciosos oportunistas em crianças e adolescentes atendidos na região de Passo Fundo-RS. Através de um estudo de coorte retrospectivo, foram analisados 92 prontuários de pacientes com idade de 8 meses a 17 anos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007. Foram encontrados 72 casos de LLA, 18 de LMA e 2 de LMC (78,2%, 19,6% e 2,2% respectivamente). A doença infecciosa mais frequente foi a pneumonia, seguida da septicemia (principal causa de óbito), sendo as bactérias os principais microorganismos isolados, responsáveis por 52,4% das infecções. Doenças parasitárias, virais e fúngicas corresponderam a 20,6%, 19% e 7,9%, respectivamente. Estes resultados corroboram a condição de que doenças oportunistas são as principais complicações do paciente leucêmico, as quais aumentam a morbimortalidade dos mesmos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009;31(2):74-79.

**Palavras-chave:** Leucemia; imunossupressão; doenças oportunistas; crianças.

### Introdução

As leucemias são doenças neoplásicas que acometem o sistema hematopoético, resultantes de uma proliferação desregulada de um clone celular com alterações nos mecanismos de diferenciação e apoptose, o qual acaba substituindo as células sanguíneas normais, gerando a malignidade.<sup>1,2,3</sup>

Em crianças e adolescentes, a leucemia é a neoplasia mais comum,<sup>4</sup> representando 25% a 35% de todas as neoplasias malignas pediátricas.<sup>5</sup> Nos Registros de Câncer de Base Populacional do Brasil, as leucemias respondem por 15% a 45% das neoplasias pediátricas.<sup>6</sup> As mais comuns são as agudas, predominantemente as linfóides (LLA), que

correspondem por 70% a 80% dos casos e, em menor número, as mielóides (LMA), compreendendo apenas 15%.<sup>1,7</sup> A única leucemia crônica que se manifesta em crianças e adolescentes é a de origem mielóide (LMC),<sup>7</sup> representando menos de 1% das leucemias pediátricas.<sup>8</sup>

Uma das principais complicações do paciente leucêmico é a imunossupressão decorrente da própria doença e/ou induzida pela quimioterapia. Além disso, pacientes pediátricos ainda apresentam alterações de caráter fisiológico na imunidade.<sup>9</sup> Com o sistema imune deficitário, aumenta a suscetibilidade a infecções, as quais são importantes causas de morbidade e mortalidade. Atualmente, mesmo com avanços tecnológicos relacionados aos processos diagnósticos e terapêuticos, os quais aumentaram o tempo de

<sup>1</sup>Biomédica.

<sup>2</sup>Médica Hematologista/Hemoterapeuta do Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo-RS.

<sup>3</sup>Professor do Curso de Farmácia da Universidade de Passo Fundo – RS.

Universidade de Passo Fundo, Instituto de Ciências Biológicas, Passo Fundo-RS.

**Correspondência:** Cristina Gabe

Rua Castanhal, 44 – São Jacob

98200-000 – Ibirubá-RS – Brasil

E-mail: cristinagabe@hotmail.com

Doi: 10.1590/S1516-84842009005000017

sobrevida e as taxas de cura dos pacientes, o quadro de imunossupressão ainda ocorre e, conseqüentemente ao aumento no tempo de sobrevivida, aumentou o tempo de exposição a agentes infecciosos e causadores de doenças oportunistas.<sup>10,11,12</sup>

Assim, o objetivo deste estudo foi descrever a frequência das leucemias e o perfil das doenças oportunistas em crianças e adolescentes atendidos na cidade de Passo Fundo-RS, uma vez que a epidemiologia das infecções oportunistas pode indicar medidas de prevenção.

### Casuística e Método

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo mediante a análise de prontuários de um hospital da cidade de Passo Fundo, possuidor de um amplo e importante centro de oncologia no interior do estado no Rio Grande do Sul.

Foram incluídos prontuários de pacientes com diagnóstico de leucemia no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007 e idade inferior a 18 anos de idade, totalizando 92 indivíduos. As variáveis coletadas (idade, gênero, grupo étnico, classificação da leucemia, doença oportunista e/ou sítio de infecção, identificação do agente etiológico, óbito e *causa mortis*) foram analisadas no programa Microsoft Office Excel 2003 e realizada análise estatística descritiva no programa SPSS versão 13.0.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo sob o número 356/2007 e atende às diretrizes da Resolução 196/96 do Conselho Nacional da Saúde do Ministério da Saúde.

### Resultados

A análise dos 92 prontuários de crianças e adolescentes com leucemia (idade variando de 8 meses a 17 anos) permitiu a estratificação dos tipos de leucemia, mostrando 72 casos de LLA (78,2%), 18 casos de LMA (19,6%) e apenas 2 casos de LMC (2,2%). As características principais dessa população estão descritas na Tabela 1.

Pôde-se observar uma proporção de quatro casos de LLA para cada LMA encontrado e um predomínio do gênero masculino e da raça branca.

Quanto à faixa etária, a idade média dos pacientes com LLA foi de  $5,9 \pm 4,4$  anos, sendo 3 anos a idade modal. Já nos indivíduos com LMA, a idade média foi de  $10,4 \pm 5,5$  anos e idade modal de 9 anos. Os dois casos de LMC (idades de 7 e 12 anos) não seguiram o tratamento no hospital onde se realizou a pesquisa, sendo assim, foram incluídos somente para análise da frequência de leucemias, gênero e raça. Três pacientes com LLA eram portadores da Síndrome de Down.

A classificação FAB (Franco-Américo-Britânico) das leucemias agudas foi encontrada em apenas 35 prontuários. Nos casos de LLA, predominou o tipo L1 (61,5%), seguido da L2 (34,6%) e L3 (3,9%). Nos casos de LMA observou-se a

Tabela 1. Distribuição das leucemias em relação ao gênero, faixa etária e raça das crianças e adolescentes atendidos na região de Passo Fundo - RS no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007

	LLA n (%)	LMC n (%)	LMA n (%)	Total n (%)
Pacientes	72 (78,2)	18 (19,6)	2 (2,2)	92 (100)
<b>Gênero</b>				
Feminino	36 (50,0)	5 (27,8)	2 (100)	43 (46,7)
Masculino	36 (50,0)	13 (72,2)	0	49 (53,3)
<b>Faixa etária</b>				
0 a 4 anos	37 (51,3)	3 (16,7)	0	40 (43,5)
5 a 8 anos	16 (22,2)	1 (5,5)	1 (50,0)	18 (19,5)
9 a 12 anos	10 (14,0)	6 (33,3)	1 (50,0)	17 (18,5)
13 a 17 anos	9 (12,5)	8 (44,5)	0	17 (18,5)
<b>Raça</b>				
Branco	69 (95,8)	15 (83,3)	1 (50,0)	85 (92,4)
Não-Branco	3 (4,2)	3 (16,7)	1 (50,0)	7 (7,6)

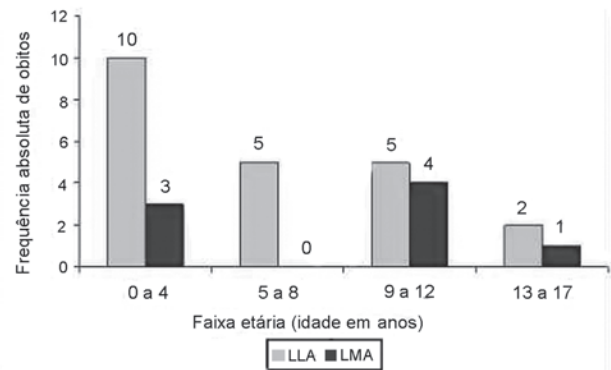


Figura 1. Distribuição dos óbitos de acordo com a faixa etária e leucemia aguda nas crianças e adolescentes atendidos na região de Passo Fundo - RS, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007

classificação LMA-M3 em 56% dos casos e 11% igualmente para os tipos M1, M2, M6 e M7.

A imunofenotipagem foi encontrada em apenas 22 prontuários, sendo o tipo mais frequente o LLA-B (74%), seguido da LLA-T (13,6%) e LLA do tipo pré-B (9,1%).

A taxa de mortalidade correspondeu a 32,6%, um total de trinta óbitos, sendo oito nos casos de LMA (26,7%) e 22 na LLA (73,3%). A Figura 1 apresenta a distribuição do número de óbitos conforme a faixa etária e leucemia. As principais causas de óbito foram a septicemia (40%), falência múltipla dos órgãos (26,7%) e insuficiência respiratória (13,3%).

Foram totalizados 156 eventos infecciosos oportunistas, sendo 128 (82%) nos casos de LLA e 28 (18%) nos de LMA, variando de um a cinco casos por paciente, média de  $1,7 \pm 1,4$ . Apenas 17 pacientes (13 LLA, 4 LMA) não

Tabela 2. Distribuição dos agentes etiológicos isolados nos 63 eventos infecciosos oportunistas em crianças e adolescentes com leucemia, atendidos na região de Passo Fundo - RS no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007

Agentes Etiológicos		Frequência absoluta	Frequência relativa total	
Bactérias	Gram- negativas	<i>Escherichia coli</i>	n=13	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n=2	
		<i>Proteus mirabilis</i>	n=1	
		<i>Pseudomonas luteola</i>	n=1	
		<i>Enterobacter sp.</i>	n=1	
		<i>Burkholderia cepacia</i>	n=1	
	Gram-positivas	<i>Staphylococcus aureus</i>	n=4	52,4%
		<i>Staphylococcus sp</i> coagulase negativa	n=4	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	n=2	
		<i>Micrococcus sp.</i>	n=1	
		<i>Streptococcus</i> alfa-hemolítico	n=1	
		<i>Streptococcus</i> beta-hemolítico	n=1	
Parasitas	<i>Ascaris lumbricoides</i>	n=5	20,6%	
	<i>Entamoeba coli</i>	n=3		
	<i>Toxoplasma gondii</i>	n=3		
	<i>Entamoeba histolytica</i>	n=1		
	<i>Giardia lamblia</i>	n=1		
Vírus	<i>Varicela zoster virus</i>	n=6	19%	
	<i>Herpes simples virus</i>	n=4		
	<i>Citomegalovirus</i>	n=2		
Fungos	<i>Candida sp</i>	n=4	7,9%	
	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	n=1		

apresentaram casos de doença oportunista reportados. Assim como houve maior frequência de LLA e do gênero masculino na população estudada, a frequência das doenças e agentes etiológicos também foi maior nessas variáveis.

Em 93 (59,6%) eventos infecciosos oportunistas não foi possível encontrar a identificação do agente etiológico descrito nos prontuários, restando 63 eventos infecciosos oportunistas com isolamento do microorganismo. Destes, predominaram as infecções bacterianas, sendo 57,6% causadas por bactérias gram-negativas e 42,4% por gram-positivas.

A relação dos agentes etiológicos e sua frequência estão apresentadas na Tabela 2.

A doença predominante foi a pneumonia, correspondendo a 38,5% dos episódios, não possuindo identificação do agente causador na maioria dos casos, sendo apenas um caso por *Pneumocystis jiroveci*, outros por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* beta-hemolítico. A septicemia (14,7% dos episódios) foi principalmente causada pelas bactérias *Escherichia coli* e as do gênero *Staphylococcus*. Infestações/infecções intestinais compreenderam 10,3% dos

episódios de doenças, onde o *Ascaris lumbricoides* e a *Entamoeba coli* os principais parasitas identificados e a *Escherichia coli* a principal bactéria. Das infecções de cateter (8,3% dos episódios), a *Candida sp.* e bactérias do gênero *Staphylococcus* foram os agentes mais isolados. Outras doenças apresentaram menor frequência, como a sinusite (5,8%), infecção urinária (4,5%) principalmente causada por bactérias gram-negativas, fungemia (3,8%) sem identificação do agente causador, varicela (3,8%), herpes labial (2,6%), tiflíte (1,9%), toxoplasmose (1,9%), citomegalovirose (1,3%) e apenas um caso (0,6%) de conjuntivite, amigdalite e peritonite, este último causado por *Pseudomonas aeruginosa*.

## Discussão

Com os resultados encontrados, pode-se confirmar que as leucemias, especialmente as agudas, são neoplasias pediátricas frequentes, predominando assim casos de LLA, seguidos de LMA e uma minoria de LMC, semelhantemente aos dados encontrados na literatura.

No Brasil, de dez a quinze casos de câncer em indivíduos menores de 15 anos, quatro são de LLA,<sup>1</sup> sendo observada uma proporção de quatro casos LLA para um de LMA,<sup>13</sup> igualmente a encontrada nesta casuística.

Analisando a frequência geral das leucemias, a faixa etária de 0 a 4 anos foi a mais acometida. Conforme Braga *et al.*,<sup>5</sup> crianças com idade mais precoce são mais propensas ao desenvolvimento de neoplasias com menor período de latência e agressivamente mais invasivas, porém, apresentam certa vantagem por responderem melhor à quimioterapia.

As leucemias foram mais prevalentes em indivíduos masculinos e da raça branca. No estudo de Reis *et al.*,<sup>6</sup> realizado no Brasil, o sexo masculino também se apresentou mais frequente. Para este gênero, o prognóstico não é favorável e, em casos de LLA, a resposta ao tratamento também é ruim.<sup>5</sup>

A frequência de LLA encontrada é semelhante à relatada na literatura, onde a mesma prevalece em crianças de 2 a 5 anos,<sup>1,14</sup> do sexo masculino e da raça branca.<sup>8,15</sup> A única diferença observada relacionou-se ao gênero, apresentando proporção igual entre femininos e masculinos. A frequência de LLA chega a 80% nas crianças e diminui com o aumento da idade, representando 20% em adultos jovens, mas volta a aumentar nos indivíduos com idade superior a 60 anos.<sup>14</sup> Predominaram também a LLA-L1 (classificação FAB) e a LLA de origem celular B, o mesmo relatado em outros estudos.<sup>8,14</sup> O imunofenótipo B caracteriza um prognóstico favorável em crianças de até 9 anos de idade.<sup>4</sup>

A LMA na criança ainda é pouco estudada no Brasil quando comparada a LLA. Sabe-se que ela é mais frequente em adultos acima de 60 anos, do sexo masculino e tem prognóstico pobre em pacientes mais idosos.<sup>16</sup> Na infância, ela varia de 15% a 20% das leucemias,<sup>13,17</sup> incluindo os 18% deste estudo. Há também uma predominância do sexo masculino, como na maioria das casuísticas relatadas.<sup>18</sup>

Indivíduos com Síndrome de Down (SD) possuem elevado risco de desenvolver quadros de leucemias agudas, particularmente as de origem mielóide, quando comparados aos sem a trissomia.<sup>8,15</sup> Sant'anna *et al.*<sup>13</sup> relatam que a LMA na SD só é mais frequente na criança menor de 4 anos, e, nas outras idades, a incidência volta a ser igual à população sem trissomia. É o que observamos nas crianças portadoras de SD neste estudo, as quais possuíam 6, 12 e 13 anos de idade, explicando o diagnóstico de LLA nas mesmas.

Atualmente, com as melhorias no tratamento e no diagnóstico mais recente, as taxas de cura elevaram-se, chegando a 80% nas crianças com LLA e a 50% naquelas com LMA.<sup>4</sup> Mesmo assim, a leucemia ainda representa a maior causa de óbito dentre as neoplasias pediátricas,<sup>5</sup> sendo as infecções as principais complicações e causa de morte secundária ao tratamento na leucemia.<sup>11,19</sup> Na casuística deste estudo, a taxa de mortalidade foi alta e a septicemia a principal causa de óbito.

Essa alta suscetibilidade a infecção e/ou doenças oportunistas é descrita como consequência da imunossupressão decorrente da própria neoplasia, da quimioterapia, uso de corticoesteróides, uso de cateteres ou antibióticos de amplo espectro.<sup>9</sup> Assim, principalmente nas leucemias agudas, os pacientes apresentam-se neutropênicos e com comprometimento de componentes da imunidade celular e da barreira física (pele e mucosas).<sup>20</sup> Esta última, quando lesionada (mucosite), é importante fator de risco para infecções sistêmicas, frequentemente causadas por microorganismos da microbiota endógena.<sup>21</sup> A tiflíte ou enterocolite neutropênica é um exemplo, onde a necrose na mucosa serve de porta de entrada a toxinas produzidas por bactérias como o *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo uma doença de alta mortalidade devido à ausência de sintomas específicos.<sup>21</sup>

No paciente neutropênico, entre os sítios mais comumente envolvidos em infecções encontram-se os pulmões, a corrente sanguínea, a pele e partes moles.<sup>22</sup> Sendo assim, este estudo observou as seguintes doenças oportunistas ou sítios de infecção em ordem decrescente de frequência: pneumonia, septicemia, infecção/infestação intestinal, infecção de cateter, sinusite, infecção urinária, fungemia e varicela, herpes labial, tiflíte, toxoplasmose e outras de menor ocorrência.

A infecção pulmonar é descrita como de péssimo prognóstico principalmente em crianças,<sup>11</sup> ocorrendo em quase 80% dos pacientes com leucemias agudas.<sup>10</sup> Já as septicemias em pacientes neutropênicos são frequentes, variando de 11% e 38%, e a mortalidade atingindo 18% a 42%.<sup>12,19</sup>

Este estudo apresentou limitações na análise dos agentes etiológicos identificados em exames laboratoriais, visto que, em muitos prontuários não havia a descrição do patógeno isolado. Assim, os resultados encontrados devem ser criteriosamente interpretados. Também não se diferenciaram os quadros de infecção hospitalar daqueles adquiridos na comunidade, pois, segundo Velasco *et al.*,<sup>19</sup> nos pacientes imunocomprometidos e afetados pela citotoxicidade quimioterápica, é irrelevante diferenciar, pois frequentemente a relação hospedeiro/microorganismo está alterada e a etiologia da infecção é de origem endógena.

As bactérias foram os microorganismos mais isolados, correspondendo a 52,4%, prevalecendo as gram-negativas, consequência da alta frequência da *Escherichia coli*, principal causadora das septicemias, seguida da *Pseudomonas aeruginosa*. Porém, a proporção de gram-negativas e gram-positivas foi similar. As bactérias gram-positivas mais isoladas foram os *Staphylococcus sp.* coagulase-negativa (incluindo o *S. epidermidis*) e o *Staphylococcus aureus*, especialmente nas septicemias e infecções de cateter.

Dados da literatura descrevem que as bactérias gram-positivas são responsáveis pela maioria das bacteremias em crianças granulocitopênicas. Entretanto, as bactérias gram-negativas são relacionadas à maior gravidade e mortalidade dos casos.<sup>11</sup>

Atualmente, muitas instituições apresentam um predomínio de bactérias gram-positivas nos processos infecciosos em pacientes neutropênicos, especialmente *Staphylococcus sp.* coagulase-negativa e *S.aureus*<sup>8,9,12</sup> devido ao uso de agentes quimioterápicos mais agressivos e causadores de mucosite, prolongada neutropenia, uso de cateteres e profilaxia antibiótica com fraca ação em organismos gram-positivos,<sup>9,12</sup> pois, até os anos 80, as principais bactérias isoladas eram gram-negativas, comumente a *Pseudomonas aeruginosa*,<sup>8,9</sup> e a antibioticoterapia visava somente o controle destas. Contudo, no Brasil ainda são comuns infecções por bactérias gram-negativas,<sup>8</sup> variando conforme as instituições.<sup>20</sup>

No estudo de Velasco *et al*,<sup>19</sup> os *Staphylococcus sp.* foram os principais agentes etiológicos das infecções na corrente sanguínea, nomeadamente os tipos *Staphylococcus sp.* coagulase-negativa.

A *Escherichia coli* e *Klebsiella sp.* são os principais causadores de bacteremia por bacilos gram-negativos.<sup>21</sup> Outros frequentemente isolados nas infecções incluem a *Pseudomonas aeruginosa*,<sup>12</sup> *Legionella sp.* e *Burkholderia cepacia*.<sup>9</sup>

O amplo uso de cateteres predispõe a ocorrência de infecções locais e septicemias por *Staphylococcus sp.* coagulase negativa, *S.aureus* e *Candida sp.*, além de bacilos gram-negativos comumente associados ao maior tempo de permanência do cateter.<sup>9</sup>

As infestações parasitárias intestinais em pacientes imunocomprometidos apresentam alto grau de severidade especialmente quando causados por parasitas oportunistas como o *Cryptosporidium parvum*. Os parasitas encontrados neste estudo (*Entamoeba histolytica*, *Entamoeba coli*, *Ascaris lumbricoides* e *Giardia lamblia*) possuem pouca relevância clínica, sendo considerados apenas potencialmente patogênicos em imunossuprimidos.<sup>23</sup>

Infecções virais também acometem pacientes com neoplasias, particularmente as neoplasias de origem hematológica.<sup>21,24</sup> As infecções virais observadas neste estudo (varicela, herpes e citomegalovirose) são decorrentes da reativação de vírus latentes, sendo as principais doenças virais encontradas nesta população, segundo dados da literatura, apresentando-se de forma mais invasiva e de cura mais demorada.<sup>24</sup>

Das infecções fúngicas, foram isolados a *Candida sp.*, principalmente nas infecções de cateter, e o *Pneumocystis jirovecii* em um caso de pneumonia. Nos casos de fungemia, não houve o isolamento do agente etiológico. É apresentado na literatura um total de 40% de infecções fúngicas em pacientes com neoplasias hematológicas, onde 60% serão casos fatais, sendo predominantes as infecções por *Candida sp.* e *Aspergillus sp.*<sup>9,25</sup>

A análise dos resultados permite concluir que a predominância de casos de leucemia na infância foi de LLA (n=72), seguido de LMA (n=18) e LMC (n=2), 78,2%, 19,6% e 2,2%

respectivamente. A pneumonia foi a doença infecciosa mais frequente, seguida da septicemia (principal causa de óbito), sendo as bactérias os principais microorganismos isolados, responsáveis por 52,4% das infecções, seguidas das doenças parasitárias, virais e fúngicas, que corresponderam a 20,6%, 19% e 7,9%, respectivamente. Desta forma, a prevenção de doenças respiratórias e o controle da imunossupressão são fatores decisivos no manejo da doença e no monitoramento da qualidade de vida do paciente e consequentemente no sucesso da terapia.

Os dados apontados na literatura mostram uma grande heterogeneidade de resultados pelo fato de que as doenças ou infecções oportunistas apresentam certa dependência do tipo de leucemia, das populações investigadas, terapia anti-neoplásica, etnia e diferentes quadros clínicos de imunossupressão (transplantados de medula óssea, neoplásicos, neutropênicos, etc.). Desta forma, os resultados aqui elencados podem caracterizar situações peculiares de nossa região as quais, dentre outras supracitadas, podemos enumerar: a sazonalidade, condições climáticas, ambientais e sociais, sugerindo estudos mais aprofundados em diferentes regiões da federação.

---

#### Abstract

*The main malignant neoplasm that affects children and adolescents is leukemia, in particular acute leukemias. The clonal hyperproliferation of hematopoietic precursors combined with anti-neoplastic therapy leads to a variable degree of immunological involvement with a consequent increase in susceptibility to opportunistic infections. The objective of this work was to describe the frequency of leukemia and the major opportunistic infections in children and adolescents in the region of Passo Fundo, Brazil. In this retrospective cohort study, of cases from January 2000 to December 2007, 92 patients aged between 8 months to 17 years were reviewed. Seventy-two cases of ALL, 18 of AML and 2 of LMC (78.2%, 19.6% and 2.2%, respectively) were found. The commonest infectious disease was pneumonia, followed by septicemia (the leading cause of death). Bacteria, accounting for 52.4% of infections, were the most frequent microorganisms isolated with parasitic, viral and fungal diseases accounting for 20.6%, 19.0% and 7.9% of infections, respectively. The results of this study confirm that opportunistic diseases are the main complications of leukemia and increase the morbid-mortality of these patients. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(2):74-79.*

**Key words:** Leukemia; immunosuppression; opportunistic diseases; children.

---

## Referências Bibliográficas

1. Santos VI, Anbinder AL, Cavalcante ASR. Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. *Cienc Odontol Bras.* 2003;6(2): 49-57.
2. Ribas MO, Araújo MR. Manifestações estomatológicas em pacientes portadores de leucemia. *Rev Clin Pesq Odontol.* 2004; 1(1):35-41.
3. Martins SLR, Falcão RP. A importância da imunofenotipagem na leucemia mielóide aguda. *Rev Assoc Med Bras.* 2000;46(1):57-62.
4. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:118-45.
5. Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad Saúde Pública.* 2002;18(1):33-44.
6. Reis RS, Santos MO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Rev Bras Canc.* 2007;53(1):5-15.
7. Mendonça N. Leucemia mielóide aguda na criança: como andamos no Brasil. *J Pediatr.* 2003;79(6):476-77.
8. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia – fundamentos e prática.* 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2004.
9. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient – new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001:113-39.
10. Oliveira AP, Marchiori E, Souza Junior AS. Comprometimento pulmonar nas leucemias: avaliação por tomografia computadorizada de alta resolução. *Radiol Bras São Paulo.* 2004; 37(6):405-12.
11. Pancera CF, Costa CML, Hayashi M, Lamelas RGY, Camargo B. Sepsis grave e choque séptico em crianças com câncer: fatores preditores de óbito. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(4):439-43.
12. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003; 36 (9): 1103-10.
13. SantAnna AL, Lehmkuhl AE, Fiori CMCM, Miyaki M, Pianovski MAD, Ioshii SO. Síndrome mieloproliferativa transitória associada à trissomia do 21 e fibrose hepática. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2002;24(1):51-2.
14. Farias MG, Castro SM. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *J Bras Patol Med Lab.* 2004;40(2):91-8.
15. Young G, Toretsky JA, Campbell AB, Eskenazi AE. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Physician.* 2000;61 (7):2144-54.
16. Silva GC, Pilger DA, Castro SM, Wagner SC. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. *J Bras Patol Med Lab.* 2006; 42(2):77-84.
17. Instituto Nacional do Câncer - Ministério da Saúde - Brasil. Leucemias agudas na infância e adolescência: Condutas do INCa/MS. *Rev Bras Cancerol.* 2001;47(3):245-47.
18. Viana MB, Cunha KCCMS, Ramos G, Murao M. Leucemia mielóide aguda na criança: experiência de 15 anos em uma única instituição. *J Pediatr.* 2003;79(6):489-96.
19. Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Nucci M, Dias LM, Gonçalves VM. Epidemiology of bloodstream infections at a cancer center. *São Paulo Med J.* 2000;118(5):131-8.
20. Nucci M, Maiolino A. Infecções em transplante de medula óssea. *Medicina.* 2000;33(3):278-93.
21. O'Brien SN, Blijlevens NM, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:438-72.
22. Mendes AV, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(2 Suppl):S54-63.
23. Botero JH, Castaño A, Montoya MN, Ocampo NE, Hurtado MI, Lopera MM. A preliminary study of the prevalence of intestinal parasites in immunocompromised patients with and without gastrointestinal manifestations. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2003;45(4):197-200.
24. Wade JC. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:368-74.
25. Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2003;101(9):3365-72.

Avaliação: Editor e dois revisores externos  
 Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 23/09/2008

Aceito após modificações: 20/11/2008