

Artigo / Article

Infecção em Mieloma Múltiplo

Infection in Multiple Myeloma

Ana Luiza Oliveira¹
Marcio Nucci¹

*Infecção é a principal causa de óbito em pacientes com mieloma múltiplo (MM). Na última década ocorreram mudanças substanciais no espectro de infecções em pacientes com MM, relacionadas com as mudanças no tratamento, ocorridas neste período. Embora as bactérias (particularmente encapsuladas e Gram-negativas) continuem a ser os principais agentes etiológicos, infecções fúngicas invasivas causadas por fungos filamentosos (*Aspergillus sp.* e *Fusarium sp.*) têm sido relatadas com frequência crescente. Enquanto o aumento na intensidade do tratamento do MM resultou em melhora na sobrevida, novos problemas infecciosos emergiram. Assim, uma abordagem prática às infecções em pacientes com MM deve incluir o reconhecimento dos patógenos prováveis, de acordo com vários fatores, como a história patológica pregressa, estado da doença de base, e tratamento atual e anterior para o MM. Estratégias específicas de diagnóstico, profilaxia e terapia empírica são direcionadas de acordo com esta abordagem. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):77-85.*

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; infecção; tratamento; profilaxia.

Introdução

Na última década foi observado um progresso substancial no tratamento do mieloma múltiplo (MM), com redução na mortalidade.¹ Desde a introdução da combinação melfalano + prednisona há mais de quarenta anos atrás, várias estratégias têm sido incorporadas, incluindo o uso de doses altas de quimioterapia seguido de transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH) autólogo, duplo transplante, transplante com regime de condicionamento com intensidade reduzida, e novas drogas, tais como talidomida, bortezomibe e lenalidomida.² Estas estratégias têm impacto de forma diferente na imunidade, predispondo os pacientes a diferentes infecções oportunistas.

Infecção é considerada uma causa importante de morbidade e a principal causa de mortalidade em pacientes com MM.³⁻⁵ A susceptibilidade aumentada a infecções é atribuída principalmente à imunodeficiência associada à doença de base, caracterizada por uma diminuição na produção de imunoglobulinas normais.⁶ Além disso, a susceptibilidade a

infecções é atribuída à imunossupressão cumulativa dos diversos tratamentos recebidos ao longo do curso da doença. De fato, o MM se tornou, para muitos pacientes, uma doença crônica com múltiplas recaídas e terapias de indução e resgate, como resultado de tratamentos mais efetivos, incluindo doses altas de dexametasona, bortezomibe, lenalidomida a transplante autólogo e alogênico. Estas terapias levam a uma imunossupressão cumulativa, afetando vários componentes do sistema imune, com a conseqüente emergência de infecções causadas por patógenos que não eram descritos no MM uma década atrás, como citomegalovírus (CMV),⁷ Varicella-zoster virus (VZV),⁸ *Aspergillus spp.*⁹ e *Fusarium spp.*¹⁰

Riscos adicionais para infecção, que são próprios do MM incluem: idade avançada (idade mediana ao diagnóstico é de 65 anos), sobrecarga de ferro causada por múltiplas transfusões,^{11,12} hiperglicemia induzida pela dexametasona,¹³ insuficiência renal^{14,15} e doença óssea. Esta última pode se manifestar por múltiplas fraturas, osteonecrose da mandíbula,¹⁶ e necrose avascular da cabeça do fêmur associada a

¹Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Correspondência: Marcio Nucci
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.
Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255 – Cidade Universitária - Ilha do Fundão
21941-913 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil.
Tel: +5521-2562-2463 Fax: +5521-2562-2460
E-mail: mnucci@hucff.ufrj.br

uso crônico de corticosteróides,¹⁷ e predispõe os pacientes a osteomielite e discite.^{18,19}

Infecções após terapia de indução

Pacientes tratados com melfalano e prednisona apresentam maior risco de infecção nos primeiros dois meses após quimioterapia e, embora a infecção por encapsulados seja freqüente, *Staphylococcus aureus* e bastonetes Gram-negativos são os patógenos mais isolados nos períodos iniciais de tratamento.²⁰ Os sítios mais comuns de infecção são o trato urinário (31%), respiratório (29%) e corrente sanguínea (12%).²¹

O uso de poliquimioterapia com altas doses de corticosteróides (VAD) passou a fazer parte da estratégia de tratamento de pacientes refratários a melfalano e prednisona²² e, mais recentemente, como parte da terapia seqüencial que inclui TCPH.²³ Essa modalidade de tratamento resulta em depressão da imunidade mediada por linfócitos T (altas doses de corticosteróides) e neutropenia (quimioterapia) que, por conseqüência, aumentam risco de infecções bacterianas, virais e fúngicas. Em estudo avaliando 97 pacientes submetidos a quimioterapia com VAD,¹⁴ 11% apresentaram infecções fúngicas e virais leves e 33% desenvolveram infecções bacterianas. O único fator de risco para infecção bacteriana foi insuficiência renal.

Dexametasona isoladamente ou em combinação com talidomida (DT) são atualmente os dois regimes mais freqüentemente utilizados na terapia de indução de pacientes elegíveis para TCPH.¹ Outros regimes que têm sido utilizados particularmente nos Estados Unidos são bortezomibe isoladamente, ou em combinação com dexametasona (VD), ou com dexametasona e talidomida (VDT), e lenalidomida e dexametasona.¹ Dexametasona (127 pacientes) foi comparada com melfalano + prednisona (MP - 122 pacientes), melfalano + dexametasona (MD - 118 pacientes) e interferon + dexametasona (ID - 121 pacientes) em um estudo randomizado em pacientes idosos com MM. Infecções piogênicas graves (principalmente pneumonia e septicemia) foram mais freqüentes no grupo MD (19%), comparado a 10% com MP, 11% com dexametasona, e 9% com ID ($p=0,01$).²⁴

Talidomida não é mielotóxica, e o risco de infecção não aumenta necessariamente com seu uso. Em um estudo, pacientes com MM virgens de tratamento foram randomizados a receber dexametasona ou dexametasona + talidomida (102 pacientes em cada grupo). A freqüência de infecção foi baixa nos dois grupos.²⁵ Em outro estudo, 129 pacientes ≥ 60 anos com MM, foram randomizados a melfalano + prednisona + talidomida (MPT, e 126 receberam melfalano + prednisona (MP). A freqüência de eventos adversos graus III e IV foi maior no grupo MPT, especialmente trombose venosa profunda, neuropatia periférica e infecção. A freqüência de infecção (principalmente pneumonia) foi de 10% no grupo MPT e 2% no grupo MP ($p=0,01$).²⁶

O uso de talidomida pode aumentar indiretamente o risco de infecção por causa de uma maior freqüência de outras complicações associadas com seu uso, como trombose venosa profunda e neuropatia periférica. Além disso, a talidomida inibe o fator de necrose tumoral alfa, mas estimula a proliferação de linfócitos T com um aumento em interleucina-12,²⁷ e o potencial efeito imunossupressivo da talidomida pode ser ilustrado por um relato de caso de infecção disseminada pelo Herpes simplex (HSV) e infecção por VZV em um paciente com MM que estava tomando talidomida como agente único, cinco anos depois de um TCPH autólogo.²⁸

Dados sobre infecção associada ao uso de bortezomibe como terapia de primeira linha são escassos. Bortezomibe está associado com prevalência baixa de neutropenia (grau III - 13%, grau IV - 3%).²⁹ Em um estudo, pacientes com idade ≥ 65 anos receberam bortezomibe + melfalano + prednisona como terapia de primeira linha.³⁰ Pelo menos um episódio de infecção foi observado em 75% dos pacientes (16% grau III-IV). Curiosamente, a freqüência de herpes zoster foi de 13% nos primeiros 38 pacientes e reduziu para 7% depois da introdução de aciclovir na profilaxia. Uma alta taxa de herpes zoster foi também relatada em um estudo randomizado comparando bortezomibe com dexametasona como terapia de salvamento em pacientes com MM (Ver tópico "Infecções após terapias de resgate").⁸

Dados preliminares do uso de lenalidomida sugerem que esta droga induz neutropenia freqüentemente (grau III - 60%, grau IV - 16%).³¹ Em um estudo fase II, lenalidomida e dexametasona foram dados a 34 pacientes com MM em primeira linha. Neutropenia grau III-IV foi observada em 12% dos pacientes, e infecção grau III-IV ocorreu em 3% dos pacientes.³²

Infecções após TCPH

O TCPH passou a ser utilizado para contornar o aumento de toxicidade induzida por doses crescentes de melfalano utilizadas para controle do MM. O transplante é caracterizado por duas fases diferentes de risco para ocorrência de infecção, a fase de neutropenia e a fase pós-recuperação medular. A fase de neutropenia tem duração variável com regime de condicionamento. No TCPH autólogo, regimes que utilizam irradiação corporal total associada a melfalano 140 mg/m² resultam em maior tempo de neutropenia, infecções graves (bacteremias e pneumonias) e maior mortalidade.^{23,33} Não há diferença na freqüência e no padrão de infecções desses pacientes quando comparados a outros pacientes neutropênicos.^{34,35} No período pós-transplante, os pacientes experimentam depressão da imunidade mediada por linfócitos T, o que favorece infecções virais, especialmente VZV.

O TCPH alogênico constitui uma opção para pacientes com MM, mas a mortalidade é muito alta, principalmente associado com infecções bacterianas e fúngicas.³⁶ Já o TCPH

não mieloablativo costuma apresentar baixas taxas de mortalidade³⁷ e com duração de neutropenia reduzida resulta em menor risco de bacteremia pós-transplante. Por outro lado, a frequência de CMV tardio (> 100 dias pós-TCPH) é maior,³⁸ assim como infecções por fungos filamentosos.³⁹

Infecções após consolidação e manutenção

O conceito de se fazer terapia de indução, consolidação com um ou dois TCPH e manutenção tem sido explorado no MM, com aparente prolongamento na sobrevida livre de evento e sobrevida global em comparações não randomizadas com grupos controle históricos.² Entretanto, como era de se esperar, a frequência de infecções aumenta. No regime Total Therapy I, a frequência de bacteremia ou pneumonia foi de 17% após VAD, 28% após ciclofosfamida em dose alta, 11% após EDAP (etoposide, dexametasona, citarabina e cisplatina), 25% após o primeiro TCPH, 31% após o segundo TCPH com condicionamento sem irradiação corporal total, e 40% após o segundo TCPH condicionado com irradiação corporal total.²³

Infecções após terapia de resgate

Com os diferentes regimes de resgate, a frequência de complicações infecciosas tende a ser maior por causa da presença de disfunção orgânica associada à doença avançada. O risco de infecção depende de vários fatores: extensão e intensidade de terapia prévia (incluindo dose e duração de uso de corticosteróides), controle do MM, potencial de toxicidade medular e de mucosite dos regimes de quimioterapia usados, e comorbidades. A comorbidade mais importante no MM é insuficiência renal. Após TCPH, pacientes com insuficiência renal podem ter maior risco de desenvolver pneumonia¹⁵ e mucosite.⁴⁰

O esquema VAD é freqüentemente usado em terapia de resgate. Em um estudo randomizado, 103 pacientes receberam VAD ou VMBCP (vincristina, melfalano, BCNU, ciclofosfamida e prednisona). Quatro pacientes morreram de infecção, dois em cada grupo.⁴¹ Em outro estudo, 34 pacientes com MM refratário receberam VAD. De nove episódios de infecção grave, apenas um ocorreu durante neutropenia. Os autores atribuíram a alta taxa de infecção às doses altas de dexametasona.⁴²

Bortezomibe tem sido usado em terapia de resgate. Em um estudo randomizado comparando bortezomibe e dexametasona, neutropenia grau III-IV foi observada em 14% dos pacientes que receberam bortezomibe.⁸ Um achado inesperado foi a ocorrência de herpes zoster em 13% dos pacientes do grupo bortezomibe contra 2% nos pacientes que receberam dexametasona.

Embora as razões para esta associação não sejam claras, estes dados sugerem que esta droga possa aumentar o risco de infecção por VZV, bem como outras infecções as-

sociadas com defeitos na imunidade mediada por linfócitos T.

Mudanças no espectro de infecções em MM

Nos últimos anos tem havido uma significativa mudança no espectro de infecções em pacientes com MM, com um aumento na frequência de infecções fúngicas graves, como aspergilose e fusariose.⁹ Embora especulativo, é possível que isto seja um reflexo do aumento na intensidade do tratamento, com estratégias de quimioterapia seqüencial, duplo transplante e terapia de manutenção pós-transplante, tornando estes pacientes funcionalmente neutropênicos.

Em estudo recente de aspergilose invasiva após TCPH, pacientes com MM apresentaram risco alto de desenvolver aspergilose tardia (ocorrendo após D+30).⁴³ Esta observação é muito relevante, considerando que MM não era uma doença classicamente associada à aspergilose.⁴⁴ Por outro lado, em um estudo epidemiológico em 15 centros europeus, foram diagnosticados oito casos de aspergilose invasiva entre 1984 e 1991, e 23 casos entre 1992 e 1996. Neutropenia estava presente em 51% dos pacientes, e 45% tinham recebido corticosteróides.⁴⁵

Pacientes com MM também estão em risco de desenvolver fusariose. Em um estudo em receptores de TCPH, pacientes com MM apresentaram risco 6,9 vezes maior de desenvolver fusariose.¹⁰ Como a aspergilose, casos de fusariose tardia têm sido observados nestes pacientes.⁴⁶

Manejo das infecções em pacientes com mieloma múltiplo

O manejo de problemas infecciosos em pacientes com MM requer uma análise dos riscos de infecção baseado no tipo de tratamento prévio e atual a que o paciente foi submetido, além das co-morbidades. A seguir, serão apresentadas recomendações para o manejo de infecções. Cada recomendação é classificada em nível de evidência, conforme a Tabela 1.

Avaliação inicial do paciente

Consiste na coleta de dados que permitam estimar o risco de infecção de cada paciente. Dados de historia patológica pregressa de infecções que podem recorrer, como tuberculose, herpes simplex, herpes zoster e sinusite crônica, devem ser particularmente considerados. Deve-se avaliar também a presença de comorbidades que sabidamente elevam o risco de infecção, como insuficiência renal e sobrecarga de ferro.

Obter sorologia para HSV, VZV e CMV (BIII). Uma dosagem de Ig G também é útil, pois alguns regimes profiláticos podem ser sugeridos àqueles com níveis abaixo de 600 mg/dl (BI). Além disso, a dosagem inicial serve para comparações futuras (BIII).

Tabela 1. Categorização do nível de evidência

Categoria	Definição
Nível de recomendação	
A	Forte evidência para recomendar
B	Moderada evidência para recomendar
C	Fraca evidência para recomendar
D	Moderada evidência para contra-indicar
E	Forte evidência para contra-indicar
Qualidade da evidência	
I	Evidência de ≥ 1 estudo randomizado, controlado
II	Evidência de ≥ 1 ensaio clínico não randomizado, ou de estudo de coorte ou caso controle, ou estudos não controlados com resultados dramáticos
III	Evidência de autoridades, série de casos ou de experiência clínica de "experts"

Pacientes que irão receber tratamento com dexametasona devem ter uma contagem de linfócitos CD4, e profilaxias devem ser indicadas naqueles com valores < 50 células/mm³ (BIII).

Avaliação do risco e profilaxia em pacientes recebendo dexametasona

Como na maioria das situações não há estudos randomizados avaliando diferentes estratégias de manejo de infecções em pacientes com MM, as recomendações que se seguem são baseadas na observação de uma maior frequência de determinadas infecções em grupos de maior risco e, quando disponíveis, dados de estudos em outras populações de pacientes (Tabela 2).

- Em pacientes com história de infecção recorrente por HSV ou VZV (especialmente aqueles com CD4 < 50 células/mm³) deve-se considerar profilaxia com aciclovir 400 mg 3x/d, ou valaciclovir 500 mg 3 x/d (BII). No entanto, os benefícios da profilaxia devem ser pesados com custos, toxicidade e risco de indução de resistência.

- Em pacientes com história prévia de tuberculose, ou naqueles com PPD forte reator, deve-se considerar o uso de profilaxia secundária com isoniazida 300 mg/d (BIII).

- Todos os pacientes devem receber profilaxia para *Pneumocystis jiroveci* (AI). A droga de escolha é sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP 800 mg-160 mg 2 x/dia 2x/semana), porém pacientes alérgicos a sulfa têm como alternativas dapsona (100 mg/dia) e pentamidina aerossolizada (150 mg a cada 15 dias ou 300 mg uma vez ao mês). No entanto, escapes da doença com regimes alternativos podem ocorrer.⁴⁷

- Candidíase mucosa é comum em pacientes em uso de corticosteróides em altas doses. Assim, os pacientes de-

vem ser sempre avaliados para ocorrência de candidíase oral e/ou esofágica; se presentes, devem ser tratados com fluconazol 200 mg/d por 14 dias (AI). Uma alternativa é a utilização de fluconazol profilático (100 mg/dia) (BI), porém essa medida deve ser evitada devido ao risco de desenvolvimento de resistência.

- A profilaxia de infecções bacterianas pode ser realizada com uso de SMX-TMP diário (AI), já que este regime reduziu a frequência de infecções bacterianas nos dois primeiros meses após o diagnóstico de MM.⁴⁸ Outra opção é o uso de uma quinolona respiratória (BIII). O uso de imunoglobulina IV (400 mg/kg) a cada 4 semanas reduz a frequência de infecções bacterianas (BI), mas como o custo é alto, sugere-se que sua utilização fique restrita a pacientes com infecções graves de repetição (CIII).⁴⁹ A vacinação contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* é recomendada antes do início do tratamento (BII), mas enquanto a vacina contra *H. influenzae* é em geral adequada, a resposta à vacina contra pneumococo é muito ruim.⁵⁰

Manejo da febre em pacientes recebendo dexametasona

A febre deve ser vista como infecção até que se prove o contrário. Os principais patógenos são bactérias encapsuladas, bastonetes Gram-negativos e *S. aureus*, e as vias aéreas, o trato urinário e a corrente sanguínea constituem os principais sítios de infecção. A avaliação inicial deve incluir um hemograma, hemoculturas e urinocultura, proteína C reativa quantitativa (PCR), além de métodos de imagem como radiografia de tórax e seios da face (tomografia computadorizada é uma alternativa). Caso todos os exames sejam negativos, causas não infecciosas de febre devem ser descartadas, como trombose venosa profunda (através de D-dímero e Doppler) e atividade de doença.

Enquanto se investiga uma etiologia para a febre, o paciente deve receber antibioticoterapia empírica, pelo risco de desenvolvimento de sepse grave (AIII). O regime de escolha varia com a frequência de pneumococo resistente a penicilina (no Brasil é raro) e pode ser cefuroxime, penicilina sintética associada a inibidor de betalactamase (amoxicilina/clavulanato, amoxicilina/sulbactam ou ampicilina/sulbactam), quinolonas respiratórias, ou macrolídeos (AII). Pacientes que se encontram hospitalizados, ou aqueles com mau estado geral ou neutropênicos devem ter seu esquema antimicrobiano ampliado com o uso de betalactâmicos (cefepima, piperacilina-tazobactam e carbapenemas) (BII). Uma opção para neutropenia febril é a utilização de quinolona, uma vez que a neutropenia costuma ser leve e de curta duração.⁵¹

Avaliação do risco e profilaxia em pacientes após TCPH

A avaliação nessa fase deve levar em conta a presença de fatores de risco em potencial para ocorrência de infecções como: época do TCPH (precoce ou tardio), status do MM

Tabela 2. Recomendações para manejo de infecções em pacientes com mieloma múltiplo

Situação	Recomendação	Evidência	Comentários
Avaliação inicial	Sorologia para HSV, VZV e CMV	BIII	Permite avaliar quem pode se beneficiar de profilaxia primária ou quem está em risco alto para reativação
Avaliação inicial	Dosar imunoglobulinas no sangue	BIII	Ig G <600 mg/dL associado com maior risco de infecção
Avaliação inicial	Contagem de linfócitos CD4 no sangue	BIII	Considerar profilaxia antiviral se CD4 <50 células/mm ³
Uso de dexametasona	SMZ-TMP: 800 mg de SMZ 12/12 h VO 2x/semana ou dapsona diária ou pentamidina aerosol mensal para alérgicos	AI	Previne pneumocistose e infecções bacterianas (só SMZ-TMP, se administrado diariamente)
Uso de dexametasona + infecções repetidas por HSV ou VZV	Profilaxia com aciclovir (400 mg VO 2x/d) ou valaciclovir (500 mg VO 3x/d)	BIII	Deve-se pesar custo x benefício. Risco de resistência
Uso de dexametasona + história de tuberculose ou PPD forte reator	Profilaxia com isoniazida: 300 mg/d VO	BIII	
Uso de dexametasona + candidíase mucosa	Fluconazol 200 mg/dia/14 dias	AI	Profilaxia com fluconazol 100 mg/dia pode ser feita (B), porém aumenta o risco de resistência
Profilaxia de infecções bacterianas nos dois primeiros meses após o diagnóstico	SMZ/TMP ou quinolona respiratória	AI/BIII	
Uso de dexametasona + febre	Iniciar antibiótico apropriado	AIII	Opções: cefuroxime, quinolonas respiratórias, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato ou macrolídeos
TCPH soropositivo para CMV, imunossupressão intensa após TCPH	Antigenemia 2-4x/mês	BII	Instituir terapia preemptiva com ganciclovir caso antigenemia positiva
TCPH	SMX-TMP para profilaxia de <i>P. jiroveci</i> .	AI	Doses como acima
TCPH soropositivo para HSV ou VZV	Profilaxia com aciclovir ou valaciclovir	BI	Risco de resistência viral
TCPH + febre + antigenemia para CMV positiva	Tratamento preemptivo com ganciclovir	AII	Antigenemia para CMV faz parte da pesquisa diagnóstica de febre em MM pós-TCPH
TCPH + diarreia com pesquisa de toxina de <i>C. difficile</i> positiva	Metronidazol 500 mg 3x/d por 2-4 semanas	AI	Alternativa vancomicina 125 mg 4x/d
TCPH + infiltrado pulmonar difuso	Antibiótico. Se hipóxia, associar SMX-TMP e ganciclovir.	BI	Cobertura para <i>P. jiroveci</i> e CMV
TCPH + infiltrado pulmonar difuso e pesquisa etiológica negativa	Metilprednisolona 0,5 a 1 g dia por 3 dias	BIII	Suspeita de síndrome da pega
TCPH + infiltrado pulmonar localizado	Antimicrobianos contra bactérias encapsuladas	BII	Caso piora ou não melhora, realizar LBA
Insuficiência renal	Evitar desidratação	AII	
Tabagismo	Parar de fumar	BII	
Sobrecarga de ferro	Usar eritropoietina ou quelante de ferro	BII	
Risco de fraturas	Usar bisfosfonatos	AI	
Osteonecrose de mandíbula induzida pelo uso de bisfosfonatos	Seguir recomendações do artigo referente a este tópico	BIII	
Hiperglicemia	Controle glicêmico	AII	
Risco de trombose venosa profunda	Seguir recomendações do artigo referente a este tópico	AI	

HSV = herpes simplex; VZV = varicela-zoster; CMV = citomegalovirus; Ig G = imunoglobulina G; SMZ-TMP = sulfametoxazol-trimetoprim; VO = via oral; TCPH = transplante de células progenitoras hematopoéticas; MM = mieloma múltiplo; LBA = lavado broncoalveolar

Tabela 3. Avaliação de risco de infecção de pacientes com mieloma múltiplo antes do transplante de células progenitoras hematopoéticas autólogo

Fator de risco	Baixo risco	Alto risco
Época do transplante em relação ao diagnóstico da doença	Precoce	Tardio
Status do MM	Remissão	Atividade
Transplante prévio	Primeiro	Segundo, terceiro
Regime de condicionamento	Melfalano	Combinado, irradiação corporal total
Células progenitoras manipuladas	Não	Sim
Quantidade de células progenitoras infundidas	$\geq 5 \times 10^6$ CD34/kg	$<10^6$ CD34/kg
Comorbidades	Nenhuma	Insuficiência renal, sobrecarga de ferro, doença cardíaca, doença óssea, fraturas

MM = mieloma múltiplo

(atividade de doença ou remissão), TCPH prévio, regime de condicionamento (melfalano ou combinado com irradiação corporal total), quantidade de células CD 34 infundidas (\geq ou $< 5 \times 10^6$ /kg), manipulação das células progenitoras *in vitro*, além da presença de comorbidades (insuficiência renal, sobrecarga de ferro, etc) (Tabela 3).

Os regimes de profilaxia adotados são os mesmos utilizados nos demais pacientes transplantados. Todos os pacientes devem receber SMX-TMP para profilaxia de *Pneumocystis jiroveci* (AI). Pacientes de alto risco soropositivos para CMV deverão realizar antigenemia duas a quatro vezes ao mês (BII) e tratamento preemptivo se necessário. Profilaxia contra HSV e VZV também são indicadas (BI), e se o paciente está recebendo tratamento intenso de consolidação ou em recaída deve-se considerar o uso de um agente antifúngico ativo contra fungos filamentosos (BII).

Outras medidas profiláticas que reduzem risco de infecções consistem em evitar desidratação em pacientes com insuficiência renal (AII), parar de fumar (BII), minimizar sobrecarga de ferro através do uso de eritropoietina ou quelante de ferro (BII), uso de bisfosfonato para evitar fraturas (AI), controle glicêmico em pacientes utilizando corticosteróides (AII), e prevenção de trombose venosa profunda.

Manejo da febre em pacientes após TCPH

As recomendações quanto ao manejo de febre na fase de neutropenia após o TCPH autólogo são as mesmas de qualquer outro TCPH e incluem o uso de antibiótico empírico e modificações no esquema de acordo com a evolução. Após a pega do enxerto, os pacientes apresentam depressão pronunciada da imunidade mediada por linfócitos T, predispondo à ocorrência de infecções virais. No MM a depressão da imunidade é aumentada quando se institui terapia de manutenção com regimes de poliquimioterapia ou dexametasona

em doses altas. Neste contexto, deve-se ter atenção para a possibilidade de reativação de CMV, o que é pouco frequente em outras doenças. Em um estudo que avaliou causas de febre após TCPH autólogo, reativação de CMV ocorreu em 39% dos pacientes não neutropênicos, e o uso de antiviral resultou em resolução da febre em quase todos os pacientes.⁷ Assim, a pesquisa de febre nesses doentes deve incluir antigenemia para CMV, além de hemocultura e urinocultura (AII).

Pacientes com diarreia por *Clostridium difficile* costumam apresentar febre além dos sintomas gastrintestinais.^{7,52} Assim, deve-se realizar pesquisa de toxinas A e B em pelo menos três amostras de fezes de pacientes com suspeita,⁵³ e, caso positivo, instituir tratamento com metronidazol 500 mg 3x/d VO por duas a quatro semanas (AI) ou vancomicina 125 mg 4x/d VO.

Nos casos em que todos os exames sejam negativos, deve-se excluir febre por atividade de doença e trombose venosa profunda. O clínico pode ainda lançar mão de exames de imagem como tomografias computadorizadas (crânio, tórax e abdome) e tomografia de emissão de positron (PET scan). O PET scan pode ser útil no diagnóstico de sítios de infecção ocultos, não evidentes através de outros métodos.⁵⁴ Na presença de imagens sugestivas ao PET scan, biópsias e culturas devem ser realizadas para confirmar infecção.

Manejo de infiltrados pulmonares em pacientes após TCPH

Infiltrados pulmonares podem ser causados por uma variedade de patógenos: vírus (vírus sincicial respiratório, CMV, *influenza*), bactérias (Gram-positivas, Gram-negativas, *Legionella*, *Nocardia*), fungos (*Aspergillus* e outros filamentosos), micobactérias e protozoários (*Strongyloides stercoralis* e *Toxoplasma gondii*). Além de agentes infecciosos, causas não infecciosas como síndrome da pega do enxerto,⁵⁵ embolia pulmonar, congestão, e pneumonite induzida por quimioterapia podem justificar quadros pulmonares.

A investigação do paciente com quadro pulmonar deve conter avaliação da história clínica com data de início dos sintomas, contato com pessoas com quadros virais, viagens para locais endêmicos para determinado agente infeccioso, além de história pregressa de doenças latentes (tuberculose). Exames como hemograma, gasometria, PCR, antigenemia para CMV e *Aspergillus* (galactomanana) podem auxiliar no diagnóstico. Em pacientes com quadro pulmonar e radiografias de tórax com alterações discretas ou ausentes, uma tomografia de tórax deve ser realizada.

Infiltrados difusos podem ser causados por sobrecarga hídrica, que deve ser descartada antes da solicitação de outros exames (uso de diuréticos, quando indicado). Uma

vez descartada, aspirado nasal para vírus respiratórios da comunidade, cultura ou pesquisa de antígenos virais faz parte da avaliação seqüencial, assim como lavado broncoalveolar (LBA) com citologia, coloração com prata para *P. jiroveci*, coloração de Gram e culturas par vírus, fungos e bactérias. Nos casos em que todos os exames se mostram negativos, devem-se considerar causas não-infecciosas (lesão pulmonar por quimioterapia, síndrome da pega ou embolia pulmonar). Pacientes com suspeita de síndrome da pega ou toxicidade induzida por quimioterapia podem se beneficiar com uso de corticosteróides (BIII) (metilprednisolona 0,5 a 1,0 g/d x3 d).

Na maioria dos casos, terapia empírica com antimicrobianos está indicada. Pacientes com pneumonia comunitária sem hipóxia, o uso de antibiótico contra agentes mais comuns é o suficiente. Já naqueles com pneumonia nosocomial, aconselha-se usar antibióticos de espectro mais amplo. Na presença de hipóxia, deve-se associar ao esquema antibiótico SMX-TMP (cobertura de *P. jiroveci*) e ganciclovir (CMV) (BI).

Infiltrados localizados são na sua maioria causados por agentes bacterianos e, portanto, a abordagem inicial consiste em coleta de escarro para Gram e cultura, e início de antimicrobianos com ação contra bactérias encapsuladas (BII). Pacientes que evoluem com manutenção ou piora do quadro devem ser submetidos a LBA com citologia, coloração com prata para *P. jiroveci*, coloração de Gram e culturas par vírus, fungos e bactérias. Outros exames como galactomanana podem ser úteis em pacientes com lesões nodulares, já que aspergilose é uma possibilidade diagnóstica, especialmente se o paciente estiver no segundo TCPH, ou estiver recebendo corticosteróides por período longo. Se todos os exames forem negativos, a biópsia pulmonar está indicada.

Conclusões

As infecções constituem a principal causa de óbito em pacientes com MM. O risco maior ocorre nos primeiros meses de após o diagnóstico. Uma variedade de diferentes patógenos pode acometer esses pacientes, gerando sinais e sintomas muitas vezes inespecíficos, que dificultam seu diagnóstico. O clínico deve, então, realizar uma abordagem por risco de infecção, levando em conta tratamentos atuais e anteriores, assim como a imunossupressão cumulativa resultante de múltiplos cursos de quimioterapia.

Abstract

Infection is the leading cause of death in patients with multiple myeloma. Over the past decade, significant changes have occurred in the spectrum of infections in patients with multiple myeloma, paralleling the changes in the treatment of the disease. Although bacteria (particularly encapsulated and Gram-negative organisms) remain the most frequent etiologic agents, invasive fungal infections

caused by moulds (Aspergillus sp. and Fusarium sp.) have been increasingly reported. While the increase in the intensity of the treatment of multiple myeloma represents a major advance, with a positive impact on survival, new infectious problems have emerged. Therefore, a practical approach to infections in MM patients must include the recognition of the likely pathogens according to several factors, such as past medical history, status of the underlying disease, and past and current treatment for MM. Specific strategies of diagnosis, prophylaxis, and empiric and specific therapy are driven according to this approach. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007; 29(1):77-85.

Key words: Multiple myeloma; infection; management; guidelines.

Referências Bibliográficas

- Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80(10):1.371-82.
- Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004;103(1):20-32.
- Kapadia SB. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine* 1980;59(5):380-92.
- Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50(1):29-40.
- Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, Kaneko M, Hamaki T, Suguro M, et al. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol* 2001;67(1):1-5.
- Kraut EH, Sagone AL, Jr. Alternative pathway of complement in multiple myeloma. *Am J Hematol* 1981;11(4):335-45.
- Fassas AB, Bolanos-Meade J, Buddharaju LN, Rapoport A, Cottler-Fox M, Chen T, et al. Cytomegalovirus infection and non-neutropenic fever after autologous stem cell transplantation: high rates of reactivation in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Br J Haematol* 2001;112(1):237-41.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352(24):2.487-98.
- Koneru B, Hough A, Fassas A, Tricot G, Desikan KR, Siegel D, et al. Autopsy review in multiple myeloma reveals aspergillosis as a significant cause of death after high dose therapy especially with allo-transplants. *Blood* 90[10 (Suppl 1)], 353a-[abstract 1573]. 1997.
- Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34(7):909-17.
- Altes A, Remacha AF, Sarda P, Sancho FJ, Sureda A, Martino R, et al. Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(6):505-9.
- Miceli MH, Dong L, Graziutti ML, Fassas A, Thertulien R, Van Rhee F, et al. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(9):857-64.
- Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005;25(7):963-76.
- Cesana C, Nosari AM, Klersy C, Miqueleiz S, Rossi V, Ferrando P, et al. Risk factors for the development of bacterial infections in multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. *Haematologica* 2003; 88 (9):1.022-8.

15. Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P, Geisler C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur J Haematol* 2005;75(1):27-33.
16. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24(6):945-52.
17. Talamo G, Angtuaco E, Walker RC, Dong L, Miceli MH, Zangari M, et al. Avascular necrosis of femoral and/or humeral heads in multiple myeloma: results of a prospective study of patients treated with dexamethasone-based regimens and high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5.217-23.
18. Burton CH, Fairham SA, Millet B, DasGupta R, Sivakumaran M. Unusual aetiology of persistent back pain in a patient with multiple myeloma: infectious discitis. *J Clin Pathol* 1998; 51(8):633-4.
19. Desikan R, Barlogie B, Sethi R, Toor A, Spoon D, Angtuaco E, et al. Infection – an underappreciated cause of bone pain in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;120(6):1047-50.
20. Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med* 1981;71(6):935-40.
21. Shaikh BS, Lombard RM, Appelbaum PC, Bentz MS. Changing patterns of infections in patients with multiple myeloma. *Oncology* 1982;39(2):78-82.
22. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984;310(21):1.353-6.
23. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999;93(1):55-65.
24. Facon T, Mary JY, Pegourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2005;107(4):1.292-8.
25. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24(3):431-6.
26. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9513):825-31.
27. Corral LG, Kaplan G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Ann Rheum Dis* 1999; Suppl 1:I107-I113.
28. Curley MJ, Hussein SA, Hassoun PM. Disseminated herpes simplex virus and varicella zoster virus coinfection in a patient taking thalidomide for relapsed multiple myeloma. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6):2.302-4.
29. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127(2):165-72.
30. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 108:2.165-2.172.
31. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100(9):3.063-7.
32. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (REV/DEX) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106:4.050-4.053.
33. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99(3):731-5.
34. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dorken B, Maschmeyer G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(5):525-9.
35. Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, Linkesch W, Krause R. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol* 2002;81(7):374-7.
36. San Miguel JF, Blade CJ, Garcia-Sanz R. Treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 1999;84(1):36-58.
37. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992 Aug 15;80(4):887-90.
38. Junghans C, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood* 2002;99(6):1.978-85.
39. Junghans C, Marr KA, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8(9):512-20.
40. Carlson K. Melphalan 200 mg/m² with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation-related toxicity and survival. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(10):985-90.
41. Mineur P, Menard JF, Le L, X, Bernard JF, Grosbois B, Pollet JP, et al. VAD or VMBCP in multiple myeloma refractory to or relapsing after cyclophosphamide-prednisone therapy (protocol MY 85). *Br J Haematol* 1998;103(2):512-7.
42. Lokhorst HM, Meuwissen OJ, Bast EJ, Dekker AW. VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 1989;71(1):25-30.
43. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100(13):4.358-66.
44. Comet M, Fleury L, Maslo C, Bernard JF, Brucker G. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect* 2002;51(4):288-96.
45. Lortholary O, Asciglu S, Moreau P, Herbrecht R, Marinus A, Casassus P, et al. Invasive aspergillosis as an opportunistic infection in nonallografted patients with multiple myeloma: a European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the Intergroupe Francais du Myelome. *Clin Infect Dis* 2000 Jan;30(1):41-6.
46. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38(9):1.237-42.
47. Vasconcelles MJ, Bernardo MV, King C, Weller EA, Antin JH. Aerosolized pentamidine as pneumocystis prophylaxis after bone marrow transplantation is inferior to other regimens and is

- associated with decreased survival and an increased risk of other infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(1):35-43.
48. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996;100(6):624-8.
 49. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994;343(8905):1.059-63.
 50. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, *et al*. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000;82(7):1.261-5.
 51. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, *et al*. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.
 52. Gebhard RL, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, McClain CJ, Ansel HJ, *et al*. Clinical and endoscopic findings in patients early in the course of *clostridium difficile*-associated pseudomembranous colitis. *Am J Med* 1985;78(1):45-8.
 53. Manabe YC, Vinetz JM, Moore RD, Merz C, Charache P, Bartlett JG. *Clostridium difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995;123(11):835-40.
 54. Jones-Jackson L, Walker R, Purnell G, McLaren SG, Skinner RA, Thomas JR, *et al*. Early detection of bone infection and differentiation from post-surgical inflammation using 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in an animal model. *J Orthop Res* 2005;23(6):1.484-9.
 55. Maiolino A, Biasoli I, Lima J, Portugal AC, Pulcheri W, Nucci M. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(5):393-7.

O tema apresentado e o convite ao(s) autor(es) consta da pauta elaborada pelo co-editor.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.

Publicado após revisão e concordância do editor.

Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 25/11/2006

Aceito: 05/01/2007