

Artigo / Article

Epidemiologia, tratamento e profilaxia das infecções na leucemia linfóide crônica

Epidemiology, treatment and prophylaxis of infections in chronic lymphocytic leukemia

Márcia Garnica¹
Marcio Nucci²

Infecção é uma freqüente complicação em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC). O risco de infecção é maior à medida que a doença avança, e guarda estreita correlação com a dosagem de imunoglobulinas no sangue. Embora o defeito imune primário na LLC seja deficiência de imunoglobulinas, as diversas modalidades de tratamento comprometem outros elementos do sistema imune, ampliando o espectro de agentes infecciosos. Este texto sumariza o conhecimento atual sobre os riscos de infecção com as diversas modalidades de tratamento e apresenta recomendações para o manejo destas infecções, seja na prevenção seja no tratamento. Tais recomendações são colocadas em graus de evidência tanto do ponto de vista de sua força quanto da qualidade da evidência. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(4):290-300.

Palavras-chave: Leucemia linfocítica crônica; infecção; tratamento; profilaxia.

Introdução

Leucemia linfocítica crônica (LLC) é a leucemia de maior freqüência entre adultos do mundo ocidental, sendo responsável por 30% de todas as leucemias nesta população.¹ Infecções graves ocorrem em mais da metade dos casos, com uma incidência de 0,47 episódios de infecção (moderada a grave) por paciente/ano.² Estima-se que até 50% dos pacientes com LLC sofrem de infecções recorrentes.³ Além disso, infecção é principal causa de óbito em pacientes com LLC.⁴ O risco de infecção é maior com doença avançada e guarda estreita correlação com os níveis de imunoglobulinas no sangue.⁵

O comprometimento imunológico na LLC é multifatorial e ocorre em diversos momentos da evolução da doença, iniciando no diagnóstico e se estendendo durante todo o tratamento. A alteração mais característica é a hipogamaglobulinemia, presente em todo o curso da doença.³ A

disfunção na imunidade humoral com acentuada hipogamaglobulinemia é somada a outras alterações relacionadas ao tratamento. Diferentes esquemas de poliquimioterapia, análogos da purina, corticosteróides, anticorpos monoclonais e o transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) constituem o arsenal terapêutico na LLC e contribuem, cada um, para aumentar a imunodeficiência e o risco de infecção. Assim, à hipogamaglobulinemia somam-se outros defeitos na imunidade, incluindo graves alterações na imunidade mediada por linfócitos T e neutropenia. (Tabela 1)

Risco de infecção

Antes do tratamento

A principal imunodeficiência nos pacientes com LLC é a hipogamaglobulinemia, ocorrendo em 100% dos pacientes. Embora a intensidade da deficiência seja variável em cada paciente, ela tende a piorar à medida que a doença

¹Médica infectologista do Serviço de Hematologia e Unidade de Transplante de Medula Óssea, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ.

²Prof. adjunto, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Hematologia e Unidade de Transplante de Medula Óssea, Chefe do Laboratório de Micologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ.

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

Correspondência para: Marcio Nucci
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Av. Brigadeiro Trompovsky s/n
21941-590 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil
Tel: +5521-25622463 Fax: +5521-25622460
E-mail: mnucci@hucff.ufrj.br

Tabela 1
Risco de infecção em LLC

Fase da doença / tratamento	Defeito na imunidade	Patógenos	Comentários
Pré-Tratamento *	IgG ++ / IgA+	Bactérias ++; Fungos +; Vírus +/-	Neutropenia em casos avançados
Quimioterapia convencional com agentes alquilantes	IgG++/ IgA+ Neutropenia +	Bactérias ++; Fungos ++; Vírus +; Micobactérias -	Ciclofosfamida + prednisona: maior risco para pneumocistose
Análogos da purina ***	IgG++/ IgA+ Neutropenia +/++ Imunidade mediada por linfócitos T +++	Bactérias (incluindo <i>Listeria</i> , <i>Nocardia</i>) +++; Fungos ++; Vírus +++; Micobactérias ++ **; <i>Pneumocystis jiroveci</i> ++	Risco aumentado com uso concomitante de corticosteróides, estágios avançados, disfunção renal, regimes diferentes de quimioterapia prévia e CD4<50 células/ μ L Depressão na imunidade >1 ano após suspensão
Alemtuzumab	Linfopenia +++	<i>Pneumocystis jiroveci</i> +; Vírus ++; Fungos (infecção superficial) + +	Risco maior em pacientes refratários a fludarabina ou a esquemas anteriores
TCPH	Autólogo: neutropenia ++ Imunidade celular ++ Alogênico: Neutropenia +++/- Imunidade celular +++ Imunidade humoral ++	Autólogo: Bactérias ++; Vírus + Alogênico: Bacteriano Infecção Fúngica Invasiva Infecção Viral disseminada	Presença e gravidade de doença do enxerto contra o hospedeiro determina o risco de infecção em TCPH alogênico

** o uso de fludarabina está associado a risco para micobacteriose, independente do diagnóstico de LLC

*** cladribina está relacionada a menor deficiência na imunidade mediada por linfócitos T em relação à fludarabina

progride.⁶ Essa alteração está presente em todo o curso da doença e, a despeito da melhora em diversos parâmetros, o tratamento da LLC não eleva os níveis de imunoglobulinas no sangue na maioria dos pacientes.^{7,8} A principal imunoglobulina afetada é a IgG, dos subtipos IgG3 e IgG4 e, com menor frequência, IgA e IgM.¹ Há uma relação estreita entre os níveis de IgG e a frequência e gravidade de infecções, mas no caso de IgA e IgM esta correlação não é muito clara.¹ Por outro lado, a frequente ocorrência de infecções sinopulmonares é, em parte, atribuída à deficiência de IgA. Além da hipogamaglobulinemia, pacientes com LLC também podem apresentar alterações na ativação do sistema complemento, com uma resposta imune antibacteriana ineficaz.⁹ Estas alterações são mais intensas nas fases avançadas da doença, mas sua participação no risco de infecções não é muito clara, uma vez que não se demonstrou uma relação direta entre a falha de opsonização e um aumento na frequência de infecções.¹⁰ Outro defeito na imunidade que pode estar presente ao diagnóstico é a neutropenia, mas este evento é raro.

Os locais mais comuns de infecção são os pulmões, seios paranasais, trato urinário e pele.^{1,3,11} O risco de adquirir infecção é tão maior quanto mais avançada for a doença e mais baixos forem os níveis de IgG no sangue.^{2-4,7} Os patógenos mais frequentes são os germes encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*),

Staphylococcus aureus e bactérias entéricas Gram-negativas. Infecções fúngicas são raras, assim como infecções virais ou por micobactérias.⁵

Durante o tratamento

No decorrer da doença, o paciente é exposto a diversas modalidades de tratamento, incluindo agentes quimioterápicos alquilantes, corticosteróides, imunoterapias, TCPH e combinações destes agentes. Além do risco de infecção associado à hipogamaglobulinemia, outros defeitos na imunidade ocorrem, diferindo em cada estágio e em cada momento do tratamento. Entretanto, as diferentes modalidades de tratamento em geral acarretam riscos específicos, sendo possível definir um padrão de alterações imunológicas para cada fase e prever o tipo de infecção.

a) Quimioterapia

Clorambucil e ciclofosfamida são os quimioterápicos mais utilizados no tratamento inicial da LLC, com ou sem corticosteróides. Em geral, estes esquemas causam muito pouca neutropenia, e as alterações na imunidade mediada por linfócitos T dependem das doses de corticosteróides bem como do número de ciclos a que o paciente é exposto.

Esquemas poli-quimioterápicos têm maior potencial de induzir neutropenia e, conseqüentemente, maior risco de infecção. Numa comparação randomizada entre clorambucil

+ prednisona e ciclofosfamida + vincristina + prednisona (COP), houve cinco óbitos por infecção em 62 pacientes que receberam COP e apenas um em 60 pacientes que receberam clorambucil + prednisona.¹² Em outro estudo, a exposição a mais de um regime de quimioterapia foi o principal fator de risco para infecção grave.¹³

b) Análogos da purina

A introdução da fludarabina, usada quer em primeira ou segunda linha no tratamento, resulta em uma profunda depressão na imunidade mediada por linfócitos T.¹⁴ Após três ciclos de fludarabina há uma significativa diminuição na contagem de linfócitos T CD4 e CD8, persistindo por mais de um ano após a suspensão do tratamento. Quando administrada isoladamente, a fludarabina produz neutropenia em 15% a 75% dos pacientes.¹⁵ Quando usada em primeira linha, a fludarabina aumenta em 1,58 vezes o risco de infecção comparado com regimes de quimioterapia utilizando agentes alquilantes.¹⁶ Em um estudo randomizado, o uso de fludarabina isoladamente ou em combinação com clorambucil resultou em maior frequência de infecções, comparado com um grupo que recebeu clorambucil.¹⁷ A maior diferença entre os grupos ocorreu nas infecções virais, especialmente causadas por herpes vírus. Além disso, houve infecções por microorganismos pouco prevalentes em LLC, como micobactérias e *Legionella*. Esta mudança no espectro de infecções é uma das principais características do uso de fludarabina no tratamento da LLC. Tais infecções incluem: infecções bacterianas, como listeriose, nocardiose e legionelose; infecções por micobactérias, principalmente tuberculose; infecções fúngicas disseminadas ou superficiais por *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Cryptococcus neoformans* e *Pneumocystis jiroveci*; infecções virais por *cytomegalovirus* (CMV), *varicella-zoster* e *herpes simplex*; e infecções por parasitas, como criptosporidiose.¹⁸⁻²⁴ O risco de desenvolver estas infecções é maior em pacientes previamente tratados com outros esquemas, pacientes que recebem corticosteróides concomitantemente e pacientes que não respondem ao tratamento com fludarabina.^{18,25}

Cladribina, outro análogo da purina, também é usado em monoterapia ou em combinação no tratamento da LLC, porém, o impacto dessa droga na imunidade celular é menor em relação à fludarabina. Neutropenia febril ocorre em cerca de 20% dos casos, e pneumonias, sinusite e herpes zoster são as infecções mais frequentes.²⁶

c) Anticorpos monoclonais

Recentemente, novas drogas foram incorporadas ao arsenal terapêutico da LLC, como rituximab (anti-CD20) e alemtuzumab (anti-CD52). Estes agentes são geralmente usados em associação com outras drogas, como fludarabina, em pacientes previamente tratados que apresentam progressão de doença. O rituximab causa significativa redução na

contagem de linfócitos B no sangue, com leve diminuição nos níveis de imunoglobulinas. Entretanto, tais alterações não resultam em aumento no risco de infecção.¹⁵ Por outro lado, o alemtuzumab produz prolongada redução na contagem de linfócitos B e linfócitos T CD4 e CD8, causando infecções associadas à depressão na imunidade mediada por linfócitos T, como pneumocistose, herpes zoster, citomegalovirose, infecções fúngicas invasivas e candidíase mucocutânea.²⁷ A infecção mais frequentemente relatada é citomegalovirose.²⁷⁻²⁹ O risco de infecção é maior em pacientes tratados previamente com múltiplos esquemas.²⁷ Em um estudo prospectivo, pacientes que responderam à terapia com fludarabina com ou sem ciclofosfamida foram randomizados a receber ou não alemtuzumab. Apesar do pequeno número de pacientes que receberam alemtuzumab, o estudo foi suspenso devido à ocorrência de infecções graves em sete de 11 pacientes (uma aspergilose invasiva, quatro citomegalovirose, uma tuberculose pulmonar e uma herpes zoster).³⁰

d) Esplenectomia

Alguns pacientes com LLC têm indicação de esplenectomia em situações como anemia hemolítica auto-imune, trombocitopenia auto-imune, esplenomegalia e citopenias causadas por hiperesplenismo.³¹ A cirurgia está associada a sepse no pós-operatório, com significativa morbidade e mortalidade.³² Além dos riscos imediatos, a esplenectomia tende a acentuar a deficiência na imunidade humoral.

e) TCPH

O TCPH tem sido utilizado no tratamento da LLC, particularmente em pacientes jovens com doença de alto risco. Em geral, o risco de infecção acompanha as diferentes modalidades de tratamento (transplante autólogo, alogênico mieloablativo e não-mieloablativo), não sendo muito diferente daquele relatado em pacientes com outras doenças. O transplante autólogo resulta em menor morbidade e mortalidade que o transplante alogênico, embora em uma comparação não randomizada de um único centro a mortalidade até o dia + 100 não tenha sido diferente.³³ O transplante alogênico não-mieloablativo ou de intensidade reduzida tem sido utilizado mais recentemente na LLC, com menor toxicidade que o transplante mieloablativo.³⁴ Após o TCPH alogênico, os pacientes apresentam risco de infecções fúngicas invasivas, infecções virais graves e infecções por micobactérias.³⁵⁻³⁹

Manejo de infecções

O manejo de problemas infecciosos em pacientes com LLC requer uma análise dos riscos de infecção baseado no tipo de tratamento prévio e atual a que o paciente foi submetido. A seguir, serão apresentadas recomendações para o manejo de infecções. Cada recomendação é classificada em

Tabela 2
Categorização do nível de evidência

Categoria	Definição
<i>Nível de recomendação</i>	
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
<i>Qualidade da evidência</i>	
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"

nível de evidência, conforme a tabela 2. Como na maioria das situações não há estudos randomizados avaliando diferentes estratégias de manejo de infecções em pacientes com LLC, 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. Por esta razão, sempre que for o caso, serão apresentados dois níveis de evidência, sendo o primeiro aquele relativo à indicação geral (em outras populações de pacientes) e o outro à LLC. Quando apenas um nível de evidência for apresentado, o mesmo se refere à LLC. As recomendações apresentadas serão divididas em: abordagem inicial, estratégias preventivas (incluindo medidas profiláticas, preemptivas e vacinação) e terapêuticas (Tabela 3).

1. Abordagem inicial

Na avaliação inicial de pacientes com LLC, recomenda-se dosar as imunoglobulinas no sangue [AII], tanto para avaliar a necessidade de profilaxia para pacientes com níveis baixos de IgG (<600 mg/dL), como para comparação com avaliações futuras. Em pacientes que recebem fludarabina ou alemtuzumab, recomenda-se fazer a contagem de linfócitos CD4 periodicamente, pois algumas medidas preventivas são recomendadas para pacientes com contagens abaixo de 50 células/ μ L [BII]. Outras avaliações, tais como contagem global e específica de leucócitos, dosagem da proteína C reativa no sangue, exames radiológicos e de culturas, seguem as condutas gerais para infecção, aplicáveis a qualquer paciente.

2. Estratégias preventivas

Com o intuito de reduzir ou minimizar a ocorrência

de eventos infecciosos em pacientes com LLC, estratégias preventivas podem ser tomadas baseando-se nos tipos e graus de imunodeficiência presentes em cada época do curso da doença. Estas estratégias podem ser resumidas em quatro grupos: profilaxia, uso de fatores estimuladores de crescimento de colônias, reposição de imunoglobulinas e vacinação.

a) Profilaxia

Não há estudos randomizados testando diferentes agentes na profilaxia de infecções em LLC. Pacientes que recebem análogos das purinas (especialmente em combinação com corticosteróides) ou alemtuzumab e que apresentem outros fatores de risco para infecção (doença em estágios avançados, tratamento prévio, mucosite grave ou neutropenia) podem se beneficiar de profilaxia antimicrobiana [BIII]. Anaissie e colaboradores propuseram um algoritmo para profilaxia em pacientes recebendo fludarabina, que leva em conta a presença de fatores de risco.¹⁸ Os pacientes de maior risco de infecção são aqueles: a) com estágios Rai III ou IV; b) que tenham recebido vários regimes de quimioterapia; c) que receberam ou estão recebendo corticosteróides; d) que apresentam contagem de CD4 <50/ μ L; e) que apresentem disfunção renal. Em pacientes com vários fatores de risco, os autores recomendam o uso de sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP, um comprimido contendo 800 mg de sulfametoxazol duas vezes ao dia). Tal estratégia previne infecção por *Pneumocystis jiroveci* [AI; AIII], *Listeria*, *Legionella*, *Nocardia* e outras bactérias mais comuns (particularmente as bactérias encapsuladas), e pode ser estendida a pacientes em uso de alemtuzumab [BIII]. O esquema intermitente de três dias consecutivos na semana se mostrou eficaz para prevenir pneumocistose em crianças com leucemia linfóide aguda, mas sua eficácia em pacientes com LLC e em outras infecções não está estabelecida [AI; CIII].⁴⁰ A duração da profilaxia também não está estabelecida, mas deve-se considerar o uso prolongado [BIII], uma vez que as contagens de CD4 permanecem baixas por até um ano depois do uso de fludarabina.¹⁴

Além da profilaxia com SMZ-TMP, os pacientes deverão ser acompanhados para identificação precoce de doenças virais (herpes simplex, herpes zoster e, em pacientes recebendo alemtuzumab, citomegalovirose), principalmente se a contagem de linfócitos T CD4 estiver baixa. Para a identificação precoce de herpes simplex e herpes zoster, a orientação ao paciente quanto ao aparecimento de manifestações clínicas pode ser útil [CIII]. Alguns autores sugerem que pacientes que apresentem alguma lesão cutânea sugestiva destas infecções tomem uma dose de aciclovir (400 mg VO) ou valaciclovir (1.000 mg) [CIII]. Para a citomegalovirose, a melhor estratégia é a realização periódica de antigenemia e terapia preemptiva com ganciclovir (5 mg/kg 12/12 h por duas semanas) [AI; BIII],^{28,41} foscarnet (60 mg/kg 12/12 h por duas semanas) [AI; BIII],⁴² ou valganciclovir (900 mg por dia) [CIII].^{28,43}

Tabela 3
Recomendações para manejo de infecções em pacientes com leucemia linfocítica crônica

Situação	Recomendação	Evidência	Comentários
Avaliação inicial	Dosar imunoglobulinas no sangue	AII	Níveis <600 mg/dL associados com maior risco de infecção
Avaliação inicial	Contagem de linfócitos CD4 no sangue	BII	Pacientes que vão receber fludarabina e/ou alemtuzumab
Uso de fludarabina ou alemtuzumab + fatores de risco*	SMZ-TMP: 800 mg de SMZ 12/12 h VO diariamente	AI; AIII	Previne pneumocistose, listeriose, legionelose, nocardiose e infecções bacterianas
Lesões cutâneas sugestivas de herpes simplex ou herpes zoster durante tratamento com fludarabina, alemtuzumab e / ou corticosteróides	Tomar uma dose de aciclovir (800 mg) ou valaciclovir (1000 mg) VO	CIII	Recomendação aos pacientes, antes de chegarem ao hospital
Uso de fludarabina ou alemtuzumab + fatores de risco*	Antigenemia para CMV e terapia preemptiva caso positiva	AI; BIII	Ganciclovir: 5 mg/kg/d x 14 d IV [AI; BIII] Foscamet: 60 mg/kg/d x 14 d IV [AI; BIII] Valganciclovir: 900 mg/d x 14 d IV [CIII]
Contagem de CD4 <50µL	Aciclovir: 400 mg VO 2 a 3 x/d Valaciclovir: 500 mg 8/8 h VO	CIII	Manter até CD4>250 células/µL [CIII]
Uso de fludarabina ou alemtuzumab e história de tuberculose	Isoniazida: 300 mg/d VO	BI; CIII	
Profilaxia primária de infecções bacterianas	SMZ/TMP	DIII	Não está recomendado
Profilaxia secundária de infecções bacterianas	SMZ/TMP: 800 mg de SMZ 12/12 h VO diariamente	BIII	Para pacientes que apresentaram infecção bacteriana grave
Febre + calafrios	Tomar 1 comprimido de amoxicilina/clavulanato	CIII	Recomendação aos pacientes antes de chegarem ao hospital. Outras opções: quinolonas respiratórias, ampicilina/sulbactam, cefuroxima
Uso de alemtuzumab	Profilaxia antifúngica	DII; DIII	Não recomendado
TCPH	Aciclovir: 250 mg/m ² 8/8 h IV	AI	Do condicionamento até a recuperação medular
TCPH alogênico	Fluconazol: 400 mg/d VO ou IV	AI	Do condicionamento até a recuperação medular
TCPH autólogo	Fluconazol	DIII	Não recomendado. Usar se expectativa de neutropenia prolongada, mucosite grave ou uso recente de fludarabina [BIII]
TCPH alogênico	Antigenemia semanal para CMV	AIII	Da pega até D+100
TCPH alogênico com antigenemia positiva para CMV	Ganciclovir: 5 mg/kg 12/12 h IV x 2 semanas	BIII	
TCPH autólogo	SMZ-TMP: 800 mg de SMZ 2x/d VO	BIII	Até 1 ano, especialmente após uso de fludarabina
TCPH durante a fase de neutropenia	Profilaxia antibacteriana	DIII	Não recomendado
TCPH alogênico com GVHD crônico	Antibióticos ativos contra bactérias encapsuladas	BIII	A escolha do agente depende da epidemiologia local
Profilaxia primária em neutropenia com expectativa de neutropenia febril =40%	G-CSF: 5µg/kg/d	AI; CIII	Não é recomendado em quimioterapia com expectativa de neutropenia febril <40%
Profilaxia secundária em neutropenia	G-CSF: 5µg/kg/d	BIII; CIII	Para pacientes que apresentaram neutropenia febril em ciclo precedente
Neutropenia afebril	G-CSF: 5µg/kg/d	DII; DIII	Não é recomendado
Neutropenia febril	G-CSF: 5µg/kg/d	DI; DIII	Não é recomendado rotineiramente
Hipogamaglobulinemia e / ou história de infecção	Imunoglobulina IV: 400 mg/kg 3/3 semanas	AI	Embora evidência forte, o benefício é pequeno em confronto com o alto custo

Tabela 3 (continuação)
 Recomendações para manejo de infecções em pacientes com leucemia linfocítica crônica

Situação	Recomendação	Evidência	Comentários
Antes do tratamento	Vacinas conjugadas para pneumococo, <i>Haemophilus influenzae</i> , Influenza	CIII	Pouca resposta à vacina
Febre + sintomas respiratórios	Antibioticoterapia empírica contra germes encapsulados	BII	Opções: cefuroxima, penicilinas com inibidores de betalactamase, quinolonas respiratórias e macrolídeos
Neutropenia febril de curta duração em pacientes de baixo risco	Quinolona respiratória	AI; BII	Serve para pacientes sem foco de infecção, calafrios ou hipotensão (ver detalhes no texto)
Neutropenia febril	Monoterapia empírica	AI; BII	
Febre + úlceras na mucosa oral, face ou região perineal em pacientes recebendo fludarabina	Valaciclovir: 1000 mg ² /d VO Aciclovir: 250 mg/m ² 8/8 h IV ou 400 mg 5x/d VO	AI; CIII AI; CIII	Suspeita de infecção por Herpes simples
Febre + sinais neurológicos em pacientes recebendo fludarabina	SMZ/TMP ou ampicilina + cefepima TC e /ou RNM de crânio	CIII CIII	Suspeita de meningite por <i>Listeria</i> Suspeita de criptococose ou toxoplasmose
Febre + dispnéia em pacientes recebendo fludarabina	SMZ/TMP em doses altas	BIII	Suspeita de pneumocistose
Febre de origem obscura em pacientes recebendo alemtuzumab	Antigenemia para CMV e terapia preemptiva (ver drogas e doses acima)	BIII	Alto risco de reativação de CMV

* fatores de risco: com estágios avançados, vários regimes de quimioterapia, uso de corticosteróides, contagem de CD4 <50/μL, disfunção renal; SMZ/TMP: sulfametoxazol-trimetoprim; VO: via oral; IV: intravenoso CMV: cytomegalovírus; TCPH: transplante de células progenitoras hematopoiéticas;

Alguns estudos sugerem o uso de profilaxia contra Herpes simplex ou Varicella-zoster com aciclovir (400 mg duas a três vezes ao dia), valaciclovir (500 mg 8/8h) ou famciclovir (500 mg 8/8 h) para pacientes com CD4 < 50 células/μL, continuando até que a contagem de linfócitos CD4 supere 250 células/μL [CIII],^{28,44} mas o benefício deve ser pesado em confronto com o risco de resistência, toxicidade e custo. Pacientes com história prévia de tuberculose e uso de fludarabina ou alemtuzumab deverão ser avaliados quanto à indicação de quimioprofilaxia com isoniazida (300 mg/d) [BI; CIII],⁴⁵⁻⁴⁸ mas a duração da profilaxia não está estabelecida.

O uso rotineiro de profilaxia antibacteriana não está recomendado [DIII]. Entretanto, o uso diário de SMZ-TMP pode beneficiar pacientes que apresentaram uma infecção bacteriana grave (profilaxia secundária) [BIII].⁴⁹ A utilização de outros agentes para este fim não foi avaliada. Outra estratégia recomendada por alguns autores é a utilização preemptiva de antibacterianos. Segundo esta recomendação, os autores sugerem que pacientes com LLC que apresentem febre e calafrios tomem imediatamente um comprimido de amoxicilina com ácido clavulânico para tratar precocemente uma bacteremia por bactérias encapsuladas (especialmente pneumococo) [CIII].⁴⁹ Outras opções válidas para esta terapia preemptiva são as quinolonas com atividade contra patógenos de infecções respiratórias comunitárias (quinolonas respiratórias – gatifloxacina, moxifloxacina e levofloxacina), ampicilina com sulbactam e cefuroxima.

O uso de alemtuzumab resulta em maior frequência de candidíase mucosa, mas o uso profilático com fluconazol não é recomendado rotineiramente devido ao risco de seleção de espécies resistentes [DII; DIII].²⁸

Para pacientes que serão submetidos a TCPH, seguem-se as recomendações dos TCPH para outras neoplasias hematológicas.⁵⁰ Assim, os níveis de evidência apresentados neste parágrafo se referem a recomendações gerais para TCPH: a) profilaxia para herpes simplex com aciclovir (250 mg/m² 8/8 h IV) até a recuperação medular [AI]; b) profilaxia antifúngica com fluconazol (400 mg/d) durante a fase de neutropenia para TCPH alogênico [AI]; para o TCPH autólogo a profilaxia antifúngica não é recomendada rotineiramente [DIII], a não ser em pacientes com perspectiva de longa duração de neutropenia (manipulação *in vitro*) e lesão grave de mucosa, ou aqueles que receberam recentemente fludarabina ou cladribina [BIII]; c) antigenemia semanal para CMV desde a pega do enxerto até o dia +100 [AIII] e ganciclovir (10 mg/kg/d por duas semanas) em caso de antigenemia positiva [BIII]; d) SMZ-TMP (800 mg duas vezes ao dia) para TCPH alogênico até seis meses após o transplante [AII], ou seis meses após suspensão de terapia imunossupressora [AI]; SMZ-TMP (mesma dose) para TCPH autólogo até um ano, especialmente após o uso de fludarabina [BIII]; e) não é recomendada a administração de profilaxia antibacteriana durante a fase de neutropenia [DIII], mas esta questão está sendo revista, uma vez que uma recente metanálise mostrou que o uso de quinolonas resultou em redução na mortalidade por infec-

ção⁵¹; f) antibioticoterapia profilática contra bactérias encapsuladas para pacientes com doença do enxerto contra o hospedeiro crônica [BIII] (a escolha do agente depende da epidemiologia local).

b) Uso de fatores estimuladores de crescimento de colônias

O fator estimulador de colônias de granulócitos G-CSF tem sido empregado em pacientes que recebem terapia combinada de fludarabina com outros agentes, numa tentativa de manter a duração dos ciclos de quimioterapia e reduzir o período de neutropenia.^{29,52} Entretanto, a relação custo-benefício desta medida é bastante questionável. Guias práticos para o uso de G-CSF foram publicadas e indicam que para a profilaxia primária (uso de G-CSF antes do primeiro ciclo de quimioterapia), o G-CSF só tem boa relação custo-benefício quando o risco de neutropenia febril for $\geq 40\%$ [AI; CIII].⁵³ Para a profilaxia secundária (uso do G-CSF depois do primeiro ciclo de quimioterapia), recomenda-se o uso do G-CSF para pacientes que apresentaram neutropenia febril e que irão receber um novo ciclo de quimioterapia igual [BIII; CIII].⁵³ O uso de G-CSF para pacientes já neutropênicos e afebris não está indicado [DII; DIII],⁵³ assim como o seu uso rotineiro em pacientes neutropênicos febris [DI; DIII].⁵³

c) Imunoglobulina

O uso de imunoglobulina IV está associado com uma redução na frequência de infecções em pacientes com LLC [AI].⁵⁴⁻⁵⁸ No maior estudo, 84 pacientes com hipogamaglobulinemia e/ou história de infecção foram randomizados a receber imunoglobulina IV (400 mg/kg a cada três semanas) ou placebo. O uso de imunoglobulina resultou em menor frequência de episódios de infecção bacteriana, mas não houve diferenças nas frequências de infecções causadas por outros agentes.⁵⁴ Uma dose menor de imunoglobulina foi testada em outro estudo, mas o número de pacientes era pequeno para detectar diferenças relevantes.⁵⁸ A principal limitação do uso de imunoglobulinas IV é o seu alto custo. Desta forma, levando em consideração este aspecto, e o fato de que a prevenção pode ser obtida com o uso diário de SMZ-TMP (ver acima), a reposição intravenosa de imunoglobulina não é recomendada rotineiramente [CI]. O seu emprego em populações selecionadas (pacientes com hipogamaglobulinemia e repetidos episódios de infecção sino-pulmonar grave) pode ser considerado [CIII].

d) Imunização

Infecções respiratórias causadas por vírus, incluindo Influenza, causam grande morbidade em pacientes idosos, e a vacinação é uma medida preventiva eficaz. Entretanto, pacientes com LLC apresentam resposta muito ruim a esta e a outras vacinas, tais como anti-pneumococo e anti-*Haemophilus influenzae*. Por outro lado, o uso de vacinas conjugadas pode melhorar a resposta e oferecer proteção

contra bactérias encapsuladas [CIII].^{59,60} Assim, não há recomendação de vacinação especial para pacientes com LLC. Entretanto, se o seu uso for considerado, deve-se administrar a vacina antes do início do tratamento [CIII].⁴⁹

3. Tratamento

As medidas terapêuticas deverão ser norteadas primariamente pelo tipo de tratamento em uso e pela imunossupressão prévia. Pacientes refratários ou com doenças de estágio avançado apresentam risco infeccioso acentuado, merecendo terapias antimicrobianas mais intensas e geralmente em ambiente hospitalar. Existe pouca recomendação na literatura especificando o tratamento para infecções na LLC. A seguir, estão recomendações baseadas no tipo de tratamento:

a) pacientes sem tratamento prévio ou após quimioterapia com clorambucil e prednisona, ou outro esquema menos intenso

Todo paciente com LLC que apresente febre deve ser considerado como tendo infecção até prova contrária. O quadro infeccioso deverá ser investigado principalmente quanto à presença de infecções do trato respiratório, com exame de imagem de tórax e seios da face, bem como contagem de leucócitos no sangue, para avaliar se o paciente se encontra neutropênico [BIII]. O esquema antimicrobiano no paciente virgem de tratamento, que não apresenta neutropenia, deve ser guiado pela avaliação inicial. Em caso de sintomas respiratórios, deve-se iniciar antibioticoterapia empírica para germes encapsulados (cefuroxima, penicilinas semi-sintéticas com inibidores de beta-lactamase, quinolonas respiratórias ou macrolídeos) [BII].⁴⁹ A frequência de neutropenia é tão maior quanto mais intenso for o esquema de quimioterapia. Além das recomendações acima descritas para germes encapsulados, a conduta muda se o paciente tem neutropenia. O uso de antibioticoterapia empírica oral está recomendado se o paciente tem expectativa de neutropenia de curta duração (<7 dias), desde que não apresente algum foco de infecção bacteriana, ou sinais e sintomas sugestivos de infecção grave (calafrios, hipotensão) [AI; BII].⁶¹ As características que favorecem a classificação da neutropenia como sendo de "baixo risco" são: contagem absoluta de neutrófilos ou monócitos $\geq 100/\text{mm}^3$, radiografia de tórax normal, testes de função hepática ou renal minimamente alterados, expectativa de duração da neutropenia <7 dias ou de resolução da mesma <10 dias, ausência de cateter venoso central, e ausência de alterações neurológicas mentais, dor abdominal, vômito ou diarreia. Embora para outras populações de pacientes qualquer quinolona possa ser usada, em pacientes com LLC as quinolonas respiratórias devem ser as escolhidas, porque também oferecem proteção contra o pneumococo. Em situações de neutropenia febril que não se enquadram nos critérios acima, devem-se adminis-

trar antibióticos por via sistêmica, em geral monoterapia com uma cefalosporina de 4ª geração, carbapenem ou piperacilina-tazobactam [AI; BII].⁶¹

b) Após o uso de análogos da purina

Na avaliação de pacientes recebendo fludarabina, devem-se considerar os determinantes de maior risco de infecção: estágio (maior risco com doença avançada), tratamento prévio (maior risco quanto mais regimes de quimioterapia prévia e ciclos de fludarabina), uso concomitante de corticosteróides (maior risco), função renal (maior risco com disfunção do órgão) e contagem de linfócitos CD4 (risco aumentado com contagens <50 células/ μ L). A avaliação inicial inclui história, exame físico, leucometria com contagem diferencial, exames de função hepática e renal, hemoculturas, culturas de outros sítios (de acordo com os sinais clínicos), e antigenemia para CMV [BIII].¹⁸ Outros exames incluem culturas, sorologias e exames de imagem para afastar infecção por micobactérias, *P. jiroveci* e fungos (particularmente candidíase mucosa e criptococose) [CIII]. Em seguida deve-se iniciar terapia empírica guiada para o sítio de infecção identificado, ou terapia ampla, se o paciente estiver neutropênico. As mesmas recomendações descritas no item anterior para antibioticoterapia em pacientes neutropênicos se aplicam aos pacientes em uso de fludarabina. Para pacientes com manifestações clínicas localizadas em sítios específicos, as seguintes recomendações devem ser seguidas: presença de úlceras na mucosa oral, face, região perineal (sugestivas de herpes simplex): acrescentar valaciclovir (1.000 mg 2x/d VO) [AI; CIII]⁶² ou aciclovir (250 mg/m² 8/8 h IV ou 400 mg 5x/d VO) [AI; CIII]^{63,64}; sinais neurológicos (suspeita de listeriose): SMZ-TMP ou ampicilina + cefepima [CIII], tomografia computadorizada de crânio, ressonância nuclear magnética, sorologia para *Cryptococcus neoformans* e *Toxoplasma gondii*; sinais de pneumonia (suspeita de pneumocistose): SMZ-TMP em doses altas (particularmente se o paciente recebeu quimioterapia prévia e/ou corticosteróides concomitantemente à fludarabina), exame de escarro ou lavado broncoalveolar para bactérias, fungos, vírus, micobactérias e *P. jiroveci* [BIII].¹⁸

c) Após o uso de anticorpos monoclonais

Pacientes recebendo alemtuzumab devem ser conduzidos de forma similar à recomendada para pacientes que recebem fludarabina. Além disso, uma atenção especial deve ser dada à reativação de CMV. Além da monitorização de antigenemia (ou PCR), como foi discutido no item de profilaxia, estes testes devem ser feitos no caso de febre, tanto na investigação inicial de febre sem sinais clínicos evidentes de infecção, quanto em pacientes persistentemente febris, incluindo pacientes neutropênicos [BIII].²⁸ No caso de antigenemia positiva, é recomendado um curso de ganciclovir, seguindo as mesmas recomendações do item

"profilaxia". Se a antigenemia para CMV não for disponível, deve-se assumir que uma febre de origem obscura seja devida a reativação de cytomegalovírus, e iniciado ganciclovir [CIII].²⁸

d) Após TCPH

O manejo de infecções no paciente com LLC que é submetido a TCPH não difere substancialmente do manejo de infecções em outras doenças de base. Uma revisão das recomendações do manejo de infecções em pacientes submetidos a TCPH foge do escopo deste artigo e pode ser encontrada em publicações recentes.⁶⁵⁻⁶⁸

Sumário das recomendações

A seguir serão apresentadas as recomendações para manejo de infecções no paciente com LLC.

1. Avaliação inicial do paciente

- Dosar imunoglobulinas no sangue.
- Se o paciente for receber fludarabina e/ou alemtuzumab, contar linfócitos CD4 no sangue.
- Educar o paciente quanto à presença de febre e calafrios, e orientá-lo a tomar imediatamente uma dose de antibiótico antipneumocócico (amoxicilina/clavulanato ou outro agente) caso apresente febre e calafrios.
- Educar o paciente quanto ao surgimento de lesões cutâneas vesiculares sugestivas de herpes simplex ou herpes zoster e orientá-lo a tomar imediatamente uma dose de 400 mg de aciclovir.

2. Profilaxias

- a) pacientes sem fludarabina e / ou alemtuzumab
- Vacina antipneumocócica conjugada antes de iniciar o tratamento para a LLC;
 - SMZ-TMP (800 mg de SMZ 2 x/dia, 3 vezes por semana) se o paciente tiver apresentado >2 episódios de infecção grave (necessitando de internação) por ano;
 - Considerar o uso de imunoglobulina IV (400 mg/kg a cada 3 semanas) se o paciente apresentou falha à profilaxia com SMZ-TMP (>2 episódios de infecção grave por ano).
- b) pacientes que irão receber fludarabina
- SMZ-TMP (800 mg de SMZ 2x/d 3 vezes por semana);
 - Isoniazida (300 mg/dia) se o paciente tem história de tuberculose tratada no passado.
- c) pacientes que irão receber alemtuzumab
- SMZ-TMP (800 mg de SMZ 2x/d 3 vezes por semana);
 - Isoniazida (300 mg/dia) se o paciente tem história de tuberculose tratada no passado;
 - Antigenemia para CMV (2x/mês) e ganciclovir (5 mg/kg 12/12 h por 14 dias) se antigenemia positiva.

- Aciclovir (400 mg VO 3x/dia) se CD4 <50 células/μL, mantendo até CD4 >250 células/μL.

3. Tratamento

a) febre em paciente não-neutropênico sem tratamento prévio, ou que tenha recebido quimioterapia com clorambucil ou poliquimioterapia que não contenha fludarabina ou alemtuzumab

- Se paciente não-neutropênico: terapia empírica para bactérias encapsuladas (amoxicilina/clavulanato ou outro - ver texto acima);

- Se paciente com neutropenia de baixo risco (ver definição no texto acima) usar uma quinolona respiratória;

- Se paciente com neutropenia de alto risco (ver definição no texto acima) seguir rotina de neutropenia febril da instituição.

b) febre em paciente que esteja em uso de fludarabina ou alemtuzumab

- Antigenemia para CMV é recomendável para o paciente recebendo fludarabina e fundamental para o paciente recebendo alemtuzumab. O exame deve ser colhido na avaliação inicial de febre de origem obscura, bem como se o paciente não está respondendo a terapia antibiótica de amplo espectro, incluindo pacientes neutropênicos. Colher exames para afastar infecções por micobactérias, *P. jiroveci*, candidíase mucosa e criptococose;

- Iniciar terapia antibiótica empírica visando bactérias encapsuladas, e terapia de amplo espectro se o paciente estiver neutropênico.

c) febre + ulcerações na boca, face ou região perineal em paciente recebendo fludarabina ou alemtuzumab

- Acrescentar aciclovir (250 mg/m³ 8/8 h ou 400 mg VO 5x/dia).

d) febre + sinais neurológicos em paciente recebendo fludarabina ou alemtuzumab

- Tomografia computadorizada (ou ressonância magnética) de crânio e sorologia para *Cryptococcus neoformans* e *Toxoplasma gondii*, exame do líquido, incluindo testes para micobactérias, *Listeria* e *Cryptococcus*;

- Iniciar empiricamente SMZ/TMP ou ampicilina + cefepima.

e) Pneumonia em paciente recebendo fludarabina ou alemtuzumab

- Exame do escarro ou lavado broncoalveolar para bactérias, fungos, vírus, micobactérias e *P. jiroveci*;

- Iniciar SMZ-TMP em doses altas;

- Caso não seja disponível a antigenemia para CMV, pacientes que recebem alemtuzumab devem receber ganciclovir (5 mg/kg 12/12 h por 14 dias).

Conclusões

A LLC é uma neoplasia hematológica que leva a intensa alteração na imunidade humoral e seu tratamento gera defeitos de imunidade mediada por linfócitos T, fagocitária e acentuação da depressão na imunidade humoral. Avaliar o paciente quanto ao estágio de doença, o tipo de terapia em uso e terapias prévias é fundamental para a adequada abordagem de infecção. Entretanto, a despeito do grande impacto negativo das infecções em pacientes com LLC, poucas estratégias preventivas e terapêuticas têm recomendação sólida na literatura. A identificação dos riscos, diagnóstico precoce e tratamento adequado ainda constituem os pilares do tratamento de infecções em pacientes com LLC.

Abstract

Infection is a frequent complication in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). The risk of infection is greater with advanced disease and with lower serum immunoglobulin levels. In newly diagnosed patients, the main immunodeficiency is hypogammaglobulinemia, but with different regimens of treatment, other immunodeficiencies occur and contribute to changing the spectrum and increasing the incidence of infection. This paper reviews the current knowledge of the risks and epidemiology of infection according to the different regimens given in the treatment of CLL, and presents recommendations for prophylaxis and treatment of these infections. Such recommendations are rated according to standard scoring schema used in other guidelines to illustrate the strength of the supporting evidence and the quality of the data. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005; 27(4):290-300.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia; infection; management; guidelines.

Referências Bibliográficas

1. Morrison VA. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. In: Cheson BD, editor. Chronic lymphoid Leukemias. Second Edition, revised and expanded. New York: Marcel Dekker, 2001:505-523.
2. Itala M, Helenius H, Nikoskelainen J et al. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. Eur J Haematol 1992;48(5):266-270.
3. Morrison VA. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol 1998;25(1):98-106.
4. Molica S, Levato D, Levato L. Infections in chronic lymphocytic leukemia. Analysis of incidence as a function of length of follow-up. Haematologica 1993;78(6):374-377.
5. Robertson TI. Complications and causes of death in B cell chronic lymphocytic leukaemia: a long term study of 105 patients. Aust N Z J Med 1990;20(1):44-50.
6. Rozman C, Montserrat E, Vinolas N. Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. Natural history and prognostic significance. Cancer 1988;61(2):279-283.
7. Griffiths H, Lea J, Bunch C et al. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Clin Exp Immunol 1992;89(3): 374-377.

8. Tsiodras S, Samonis G, Keating MJ et al. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2000;75(10): 1.039-1.054.
9. Heath ME, Cheson BD. Defective complement activity in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1985;19(1):63-73.
10. Schlesinger M, Broman I, Lugassy G. The complement system is defective in chronic lymphatic leukemia patients and in their healthy relatives. *Leukemia* 1996;10(9):1.509-1.513.
11. Ahmed S, Siddiqui AK, Rossoff L, et al. Pulmonary complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003;98(9):1.912-1.917.
12. Raphael B, Andersen JW, Silber R et al. Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 1991;9(5):770-776.
13. Molteni A, Nosari A, Montillo M, et al. Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infections in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. *Haematologica* 2005; 90(8):1.145-1.147.
13. Wijermans PW, Gerrits WB, Haak HL. Severe immunodeficiency in patients treated with fludarabine monophosphate. *Eur J Haematol* 1993; 50(5):292-296.
15. Ravandi F, O'Brien S. Infections associated with purine analogs and monoclonal antibodies. *Blood Rev* 2005;19(5):253-273.
16. Richards S. Fludarabine increases complete response but not survival compared with conventional alkylator-based regimens for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(4):332-335.
17. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL et al. Impact of therapy With chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol* 2001;19 (16): 3.611-3.621.
18. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998;129(7):559-566.
19. Bergmann L, Fenchel K, Jahn B et al. Immunosuppressive effects and clinical response of fludarabine in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 1993;4(5):371-375.
20. Leenders A, Sonneveld P, de Marie S. Cryptococcal meningitis following fludarabine treatment for chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14(9):826-828.
21. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. *Blood* 1993;82(6):1.695-1.700.
22. Silva FA, Matos JO, de Q Mello F, Nucci M. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 2005;90(8):1.110-1.115.
23. Vigouroux S, Morin O, Milpied N et al. [Cryptococcus neoformans infection in hematologic malignancies]. *Rev Med Interne* 2000; 21(11): 955-960.
24. Montserrat E, Lopez-Lorenzo JL, Manso F et al. Fludarabine in resistant or relapsing B-cell chronic lymphocytic leukemia: the Spanish Group experience. *Leuk Lymphoma* 1996;21(5-6):467-472.
25. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43(9): 1.755-1.762.
26. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000;96(8):2.723-2.729.
27. Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99(10):3.554-3.561.
28. Keating M, Coutre S, Rai K et al. Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 2004;4(4):220-227.
29. Lin TS, Flinn IW, Lucas MS et al. Filgrastim and alemtuzumab (Campath-1H) for refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2005;19(7):1.207-1.210.
30. Wendtner CM, Ritgen M, Schweighofer CD et al. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission – experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia* 2004;18(6):1.093-1.101.
31. Cusack JC Jr., Seymour JF, Lerner S et al. Role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J Am Coll Surg* 1997;185(3):237-243.
32. Horowitz J, Smith JL, Weber TK et al. Postoperative complications after splenectomy for hematologic malignancies. *Ann Surg* 1996; 223(3):290-296.
33. Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for poor risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005;106(13):4.389-96.Epub 2005-Aug 30.
34. Dreger P, Brand R, Milligan D et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia* 2005;19(6):1.029-1.033.
35. Doney KC, Chauncey T, Appelbaum FR. Allogeneic related donor hematopoietic stem cell transplantation for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(10): 817-823.
36. Dreger P, Michallet M, Schmitz N. Stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: the 1999 perspective. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:49-53.
37. Faderl SJ, Keating MJ. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Rep* 2005;4(1):31-38.
38. Faguet GB. Chronic lymphocytic leukemia: an updated review. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1.974-1.990.
39. Sorror ML, Maris MB, Sandmaier BM et al. Hematopoietic cell transplantation after non-myeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3.819-3.829.
40. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987;316(26):1.627-1.632.
41. Robak T. Alemtuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *BioDrugs* 2005;19(1):9-22.
42. Reusser P, Einsele H, Lee J et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99(4):1.159-1.164.
43. Fraser GA, Walker II. Cytomegalovirus prophylaxis and treatment after hematopoietic stem cell transplantation in Canada: a description of current practices and comparison with Centers for Disease Control/Infectious Diseases Society of America/American Society for Blood and Marrow Transplantation guideline recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(5): 287-297.
44. Egerer G, Hensel M, Ho AD. Infectious complications in chronic lymphoid malignancy. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2(3):237-244.
45. Agarwal SK, Gupta S, Dash SC et al. Prospective randomised trial of isoniazid prophylaxis in renal transplant recipient. *Int Urol Nephrol* 2004;36(3):425-431.
46. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1.766-1.772.
47. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005;293(22):2.719-2.725.

48. Mok MY, Lo Y, Chan TM, et al. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 2005; 32(4):609-615.
49. Ravandi F, Anaissie EJ, O'Brien S. Infections in chronic leukemias and other hematological malignancies. In: Wingard JR, Bowden RA, editors. *Management of infection in oncology patients*. London: Martin Dunitz, 2003:105-128.
50. Dykewicz CA. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7 Suppl:19S-22S.
51. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142(12 Pt 1):979-995.
52. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M et al. Fludarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997;11(10):1.631-1.635.
53. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2.471-2.508.
54. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1988;319(14): 902-907.
55. Boughton BJ, Jackson N, Lim S et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995;17(1):75-80.
56. Griffiths H, Brennan V, Lea J et al. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 1989;73(2):366-368.
57. Molica S, Musto P, Chiurazzi F et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81(2):121-126.
58. Gamm H, Huber C, Chapel H et al. Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Immunol* 1994;97 Suppl 1:17-20.
59. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2001;114(1):107-110.
60. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, Vilpo J. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44(4):649-652.
61. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-751.
62. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T et al. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis* 1997;24(8):481-486.
63. Meyers JD, Wade JC, Mitchell CD et al. Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised host. *Am J Med* 1982;73(1A):229-235.
64. Shepp DH, Newton BA, Dandliker PS et al. Oral acyclovir therapy for mucocutaneous herpes simplex virus infections in immunocompromised marrow transplant recipients. *Ann Intern Med* 1985;102(6):783-785.
65. Bertz H, Auner HW, Weissinger F et al. Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl 2:S167-S174.
66. Einsele H, Bertz H, Beyer J et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82 Suppl 2:S175-S185.
67. Ljungman P, Engelhard D, de la CR et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2005;35 (8):737-746.
68. Nichols WG. Management of infectious complications in the hematopoietic stem cell transplant recipient. *J Intensive Care Med* 2003;18(6):295-312.

Avaliação: Carlos Sergio Chiattono

(Publicado após acordo do Editor)

Conflito de interesse: Artigo derivado do II Encontro Brasileiro de Consenso da LLC

Recebido: 11/10/2005

Aceito: 30/10/2005