



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANDRÉ WESILLEY GOMES DA SILVA

SUSCEPTIBILIDADE A INFECÇÕES CAUSADAS POR *Pseudomonas aeruginosa* EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA: REVISÃO INTEGRATIVA

Recife
2024

ANDRÉ WESILLEY GOMES DA SILVA

SUSCEPTIBILIDADE A INFECÇÕES CAUSADAS POR *Pseudomonas aeruginosa* EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA: REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Disciplina de TCC2 como parte dos requisitos para
conclusão do Curso de Graduação em Farmácia
do Centro de Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco.

Orientadora: Profa. Dra. Danielle Patrícia
Cerqueira Macêdo

Co-Orientador: Bel. Marques Leonel Rodrigues da
Silva

Recife

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, André Wesilley gomes da.

SUSCEPTIBILIDADE A INFECÇÕES CAUSADAS POR *Pseudomonas*
aeruginosa EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA: REVISÃO
INTEGRATIVA / André Wesilley gomes da Silva. - Recife, 2024.
43 p. : il., tab.

Orientador(a): Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

Cooorientador(a): Bel. Marques Leonel Rodrigues da Silva
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.
Inclui referências, anexos.

1. Microbiologia . 2. Oncologia. I. Macêdo, Danielle Patrícia Cerqueira.
(Orientação). II. Silva, Bel. Marques Leonel Rodrigues da. (Cooorientação). IV.
Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 24/10/2024.

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente

DANIELLE PATRICIA CERQUEIRA MACEDO

Data: 25/10/2024 12:49:45-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Profa. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira
Macêdo (Presidente e Orientadora)**
Universidade Federal de Pernambuco



Documento assinado digitalmente

AZAEI FRANCISCO SILVA NETO

Data: 24/10/2024 13:15:04-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Azael Francisco Silva
Neto (Examinador)**
Universidade Federal de Pernambuco



Documento assinado digitalmente

DEBORA BEATRIZ SOARES DO NASCIMENTO

Data: 24/10/2024 13:23:59-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Débora Beatriz Soares do Nascimento
(Examinadora)**
Universidade Federal de Pernambuco

**Ana Vitória Araújo Lima
(Suplente)**
Hospital Militar de Área de Recife

Dedico este trabalho à minha querida avó, que sempre foi uma fonte de amor, inspiração e força em minha vida. Sua sabedoria e apoio incondicional me motivaram a seguir em frente, e sou eternamente grato(a) por tudo que você representa para mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força e sabedoria que me acompanharam ao longo de toda essa jornada.

Aos meus familiares, por seu amor incondicional, apoio emocional e encorajamento constantes. Sem vocês, eu não estaria onde estou hoje. Especialmente a minha vó e a minha mãe por todo o incentivo.

Aos meus amigos, Bruno, Azael, Evelyn, Maria Cecilia, Maria Isabel e Viviane por tornarem essa caminhada mais leve.

A Prof. Dra. Danielle Macêdo e Marque Leonel pela paciência, orientações valiosas, e por acreditar no potencial deste trabalho. A ajuda foi essencial para que este TCC pudesse ser concluído com sucesso.

Por fim, agradeço a UFPE por ter proporcionado uma jornada de aprendizado enriquecedora e pelo apoio constante ao longo dessa caminhada.

RESUMO

O câncer infantil, especialmente as leucemias, é uma das principais causas de mortalidade entre crianças e adolescentes. A proliferação descontrolada de células hematopoiéticas imaturas, aliada ao tratamento antineoplásico, pode comprometer significativamente o sistema imunológico, aumentando a vulnerabilidade a infecções. As Infecções bacterianas, particularmente as causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, representam complicações graves em pacientes imunocomprometidos, devido à sua resistência a múltiplos medicamentos e aos elevados índices de mortalidade associados. Portanto, este estudo tem como objetivo investigar os fatores que elevam a suscetibilidade a infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em crianças com leucemia, além de avaliar as opções de tratamento mais eficazes.

Essa revisão integrativa analisou artigos publicados nos últimos cinco anos, obtidos das bases de dados PubMed, Science Direct, Springer e Periódico CAPES, utilizando combinações de palavras-chave. Foram incluídos artigos originais, relatos de casos e séries de casos envolvendo pacientes pediátricos com leucemia em tratamento oncológico. A seleção dos artigos foi baseada no Fluxograma PRISMA 2022, com adaptações, e excluíram-se estudos com dados irrelevantes ou incompletos, bem como relatos de casos isolados sem análise comparativa ou estatística. No total, foram identificados 560 estudos, dos quais 16 foram selecionados para análise.

Os resultados destacam a neutropenia severa e o uso de cateter venoso central como os principais fatores de risco para infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. A terapia empírica com meropenem demonstrou ser eficaz, sendo que a combinação de meropenem com amicacina foi a opção terapêutica mais recomendada. Para casos de resistência bacteriana, o uso de tobramicina foi indicado. A personalização do tratamento, incluindo terapias combinadas e a escolha de antibióticos com base no histórico de resistência do paciente, além do diagnóstico precoce, são fundamentais para melhorar a sobrevida desses pacientes.

Os achados deste estudo podem contribuir para o desenvolvimento de protocolos clínico-farmacêuticos que orientem a profilaxia e os tratamentos empíricos direcionados, promovendo melhorias na qualidade de vida e na sobrevida desses pacientes pediátricos com leucemia.

Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa*, leucemia pediátrica, infecções bacterianas.

ABSTRACT

Childhood cancer, particularly leukemia, is one of the leading causes of mortality among children and adolescents. The uncontrolled proliferation of immature hematopoietic cells, combined with antineoplastic treatment, can significantly compromise the immune system, increasing vulnerability to infections. Bacterial infections, especially those caused by *Pseudomonas aeruginosa*, represent serious complications in immunocompromised patients due to their multidrug resistance and the high mortality rates associated with them. Therefore, this study aims to investigate the factors that increase susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* infections in children with leukemia, as well as evaluate the most effective treatment options.

This integrative review analyzed articles published in the last five years, retrieved from the PubMed, Science Direct, Springer, and CAPES databases, using specific keyword combinations. Original articles, case reports, and case series involving pediatric patients undergoing oncological treatment for leukemia were included. The article selection process followed the PRISMA 2022 Flowchart, with adaptations. Studies with irrelevant or incomplete data, as well as isolated case reports without comparative or statistical analysis, were excluded. A total of 560 studies were identified, of which 16 were selected for analysis.

The results highlight severe neutropenia and the use of central venous catheters as the main risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections. Empirical therapy with meropenem proved effective, with the combination of meropenem and amikacin being the most recommended therapeutic option. For cases of bacterial resistance, tobramycin was indicated. Personalized treatment, including combined therapies and the choice of antibiotics based on the patient's resistance history, along with early diagnosis, are essential for improving patient survival.

The findings of this study may contribute to the development of clinical-pharmaceutical protocols that guide prophylaxis and targeted empirical treatments, promoting improvements in the quality of life and survival of pediatric patients with leukemia.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, pediatric leukemia, bacterial infections

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diferenciação das células normais para as células leucêmicas.	14
Figura 2 - Principais mecanismos de resistência antimicrobiana em <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	17
Figura 3 - Fluxograma esquemático do processo de pesquisa bibliográfica.	21
Figura 4 - Fluxograma baseado no diagrama PRISMA adaptado para obtenção de artigos de pesquisa para elaboração de revisão integrativa.	24
Figura 5 - Representação em mapa da distribuição dos autores dos estudos.	25

LISTA DE TABELAS

QUADRO 1 - Informações gerais sobre os artigos incluídos na revisão integrativa, tipo de estudo e objetivo principal (n=10). 23

QUADRO 2: Resumo dos estudos e fatores de risco associados à infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes pediátricos com leucemia. 25

QUADRO 3 – Representação de taxas de resistência a alguns antimicrobianos e os tratamentos de escolha para esses casos. 26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LLA	Leucemia Linfocítica Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
MDR	Resistência a Múltiplos Medicamentos
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
CIM	Concentração Inibitória Mínima
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
HSCT	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
BL/BLI	Inibidores de Beta-Lactamase combinados com Beta-Lactâmicos
C/T	Ceftolozana/Tazobactam
C/A	Ceftazidima/Avibactam
M/V	Meropenem/Vaborbactam
I/R	Imipenem/Relabactam
DPI	Dispositivos de Proteção Individual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVO GERAL	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO	12
3.1 LEUCEMIA INFANTIL	12
3.2 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
3.2.1 Fatores de colonização, Virulência e Resistência	15
3.3 DIAGNÓSTICO	16
3.4 TRATAMENTO	18
4 METODOLOGIA	18
4.1 TIPO DE ESTUDO	18
4.2 MATERIAL DE ESTUDO	19
4.3 METODOLOGIA PARA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	19
4.4 COLETA E ANÁLISE DE DADOS	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5.1 TRATAMENTO	29
6 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

O câncer infantojuvenil é um conjunto de diversas doenças que compartilham a característica da multiplicação desordenada de células anormais, que podem surgir em qualquer parte do organismo. Diferente do câncer em adultos, o câncer infantojuvenil ocorre predominantemente nas células do sistema sanguíneo e nos tecidos de suporte (Brasil, 2019). Entre essas doenças, a leucemia se destaca como um tipo de câncer do sistema hematopoiético, que é responsável pela produção, desenvolvimento e maturação das células sanguíneas na medula óssea (Namayandeh *et al.*, 2022).

Embora os avanços no tratamento, como a quimioterapia intensivas, o transplante de medula óssea e o uso de cuidados intensivos, tenham melhorado significativamente a sobrevida de crianças com câncer, esses mesmos tratamentos também comprometem o sistema imunológico, a vulnerabilidade a infecções graves. A proliferação excessiva de células hematopoiéticas jovens, combinada com a imunossupressão induzida por tratamentos antineoplásicos, prejudica a capacidade do organismo de se defender contra patógenos. Isso se agrava pela própria infância, um período marcado por mudanças fisiológicas no sistema imunológico, aumentando a suscetibilidade a infecções (Rovaris *et al.*, 2019).

Entre os patógenos mais preocupantes nesse cenário, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) destaca-se por sua associação com infecções em pacientes críticos, especialmente aqueles em tratamento oncológico. Essa bactéria é frequentemente isolada em ambientes hospitalares, e cepas multirresistentes têm se tornado cada vez mais comuns (Da Silva Lúdice *et al.*, 2019). Hospitais oncológicos são considerados áreas de alto risco para aquisição de infecções devido a diversos fatores, tais como o tempo de internação prolongado, a utilização de imunossupressores e/ou antibióticos, a realização de procedimentos invasivos como intubação traqueal, cateterização venosa central, sondagem vesical, entre outros, a presença de doenças de base concomitantes, condições nutricionais comprometidas e extremos de idade (Delmondes *et al.*, 2024).

P. aeruginosa é uma bactéria gram-negativa aeróbica de disseminação mundial e de relevante importância clínica. Naturalmente encontrada comumente em ambientes úmidos e coleções hídricas, essa bactéria não faz parte da microbiota humana e não costuma colonizar seres humanos em condições normais (Thi *et al.*, 2020). No entanto, as chances de colonização aumentam significativamente em

pacientes hospitalizados e acompanhantes que permanecem por longos períodos em ambientes hospitalares (Verdial *et al.*, 2023). A infecção por essa bactéria possui uma importância clínica significativa, uma vez que apresenta resistência intrínseca, tornando a erradicação desse patógeno mais difícil, resultando em altos índices de morbidade e mortalidade (Lopes *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, o presente estudo busca avaliar os fatores que aumentam a susceptibilidade a infecções por *P. aeruginosa* em crianças com leucemia, além de identificar as estratégias de tratamento mais eficazes. Os resultados obtidos podem contribuir para o desenvolvimento de protocolos clínico-farmacêuticos que orientem as condutas profissionais acerca da profilaxia e dos tratamentos empíricos e orientados trazendo melhoria da qualidade de vida e sobrevida desses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a suscetibilidade de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes da oncologia pediátrica com leucemia, visando identificar fatores que possam contribuir para a ocorrência e gravidade dessas infecções.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar uma revisão integrativa a fim de identificar os principais tipos de leucemias associados à infecção;
2. Avaliar a suscetibilidade de *Pseudomonas aeruginosa* a antimicrobianos em pacientes pediátricos oncológicos;
3. Identificar as características clínicas dessas infecções em pacientes pediátricos oncológicos e seus prognósticos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 LEUCEMIA INFANTIL

A hematopoiese é um processo rigorosamente regulado no qual as células-tronco se diferenciam e amadurecem em eritrócitos, megacariócitos e células imunes de linhagem mieloide, linfoide ou monocítica, ocorrendo na medula óssea ou em tecido linfático (Bispo *et al.*, 2020). Erros genéticos como translocações cromossômicas recíprocas, deleções cromossômicas, mutações pontuais e alteração epigenéticas, podem interromper a maturação das células-tronco em várias fases da hematopoiese, levando à proliferação descontrolada de células imunes imaturas e leucêmicas (Bezerra *et al.*, 2022). A leucemia é definida como uma hiper proliferação desordenada de células sanguíneas imaturas que não formam massas tumorais sólidas (Brutos *et al.*, 2019). As leucemias podem ser classificadas como mieloides e linfoides, de natureza aguda ou crônica. As leucemias crônicas tendem a apresentar nas observações hematológicas células menos imaturas e são raras em crianças (Bezerra *et al.* 2022). As leucemias agudas apresentam linhagens celulares mais imaturas e ocorrem em todas as faixas etárias, sendo mais comum na infância (Herkert *et al.*, 2022).

Existem mais de 12 tipos de leucemia, que variam de acordo com a linhagem celular afetada, os fatores de crescimento e as manifestações clínicas. No entanto, quatro tipos principais prevalecem, são elas, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC) (Brasil, 2019).

A LMA é uma doença que afeta a medula óssea, caracterizada por um distúrbio nas células-tronco hematopoéticas, causado por alterações genéticas nos precursores das células sanguíneas de linhagem mieloide, o que leva à produção excessiva de células-tronco mieloides neoplásicas clonais (Lopes *et al.*, 2022). Embora possam surgir manifestações extramedulares, como sarcomas mieloides ou leucemia cutis, o problema central é a disfunção na produção celular hematológica e em uma pequena parte dos casos são identificados fatores causadores, como tratamentos anteriores com quimioterapia ou exposição a certos produtos químicos. Entretanto, a maioria dos casos resulta de mutações genéticas, como anomalias cromossômicas ou mutações isoladas, sem causas definidas (Narayanan; Weinberg, 2020).

Por sua vez, a LMC ocorre devido a uma alteração cromossômica específica e geralmente se inicia de maneira mais suave em comparação com as leucemias agudas. No estágio inicial da doença, as células alteradas ainda funcionam de forma relativamente normal, fazendo com que o diagnóstico seja frequentemente realizado de maneira incidental, durante exames de rotina, como exames de sangue ou avaliações clínicas, devido à ausência de manifestações clínicas em um número significativo de pacientes (Coelho *et al.*, 2021). A LMC evolui em três fases: a fase crônica, que pode durar de 3 a 5 anos; a fase acelerada, onde o controle se torna mais difícil, com aumento do baço e de células imaturas na corrente sanguínea; e a fase blástica, uma fase mais grave e frequentemente fatal, caracterizada pelo acúmulo de células blásticas na medula e no sangue (Melo *et al.*, 2023).

A LLA é uma neoplasia caracterizada pela proliferação excessiva de células linfóides imaturas, essas células se acumulam na medula óssea, interferindo na produção de plaquetas e glóbulos vermelhos, o que impede o funcionamento adequado de precursores como eritrócitos, granulócitos e megacariócitos. Esse bloqueio celular dificulta a diferenciação das células para suas formas maduras (Abreu *et al.*, 2021). Esse tipo de leucemia é classificada com base na linhagem das células afetadas, podendo ser de origem B ou T, de acordo com o fenótipo dos linfoblastos. A linhagem B é subdividida em pró-B comum, pré-B e B-maduro, conforme a maturação dos progenitores. Já a linhagem T se diferencia no timo, sendo classificada em pré-T, T-intermediário e T-maduro. As alterações na linhagem B são mais comuns, representando cerca de 85% dos casos de LLA (Weber *et al.*, 2023).

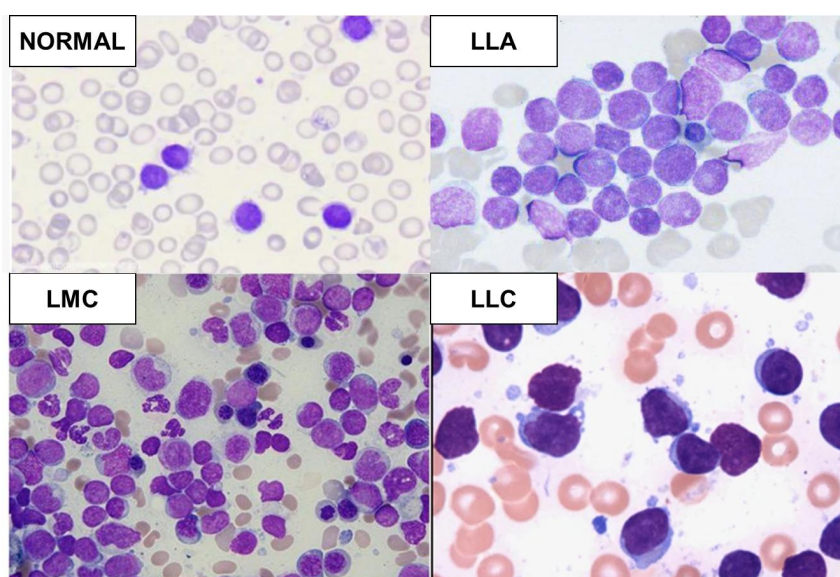
A LLC é definida pela expansão de linfócitos B maduros monoclonais que expressam os marcadores CD5 e CD23 no sangue, medula óssea e em órgãos linfáticos secundários, como os linfonodos e o baço (Ching *et al.*, 2020). As células da LLC preservam várias funções das células B normais, incluindo importantes vias de sinalização, como a do receptor de células B (BCR) e sua cascata de sinalização, que desempenha um papel crucial na regulação da seleção e proliferação das células B, essenciais nas respostas imunes adaptativas (Koehrer; Burguer, 2024).

No Brasil, a incidência de leucemia é estimada em aproximadamente 10.810 novos casos por ano. Entre a população infanto-juvenil, a leucemia ocupa a segunda posição em óbitos, perdendo apenas para as causas externas. É o tipo de câncer mais comum na faixa etária de 0 a 14 anos, representando cerca de 28% dos casos.

Além de fatores genéticos, outros fatores ambientais de risco podem estar relacionados ao desenvolvimento da leucemia, como peso ao nascer, histórico de parto cesáreo, dieta, exposição a pesticidas, campos eletromagnéticos de frequência extremamente baixa e altos níveis de radiação ionizante (Herkert *et al.*, 2022).

Durante a infância, ocorrem mudanças fisiológicas no sistema imunológico. Com a imunidade afetada, há uma maior suscetibilidade a infecções bacterianas, que são importantes causas de morbidade e mortalidade (Rovaris *et al.*, 2019). A infecção generalizada por *Pseudomonas aeruginosa* é uma complicação infecciosa comum, associada a alta taxa de mortalidade em pacientes com doenças hematológicas malignas.(Chiong *et al.*, 2021). A prevalência de cepas resistentes a antimicrobianos agrava consideravelmente essa situação, tornando o manejo desses pacientes bastante desafiador e complexo (Zhao *et al.*, 2020).

Figura 1. Diferenciação das células normais para as células leucêmicas.



Fonte: Adaptado de Yin *et al.*, 2020; Weinberg *et al.*, 2015; Alsaykhan; Maashi, 2024

3.2 *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa é uma bactéria Gram-negativa, aeróbica, não formadora de esporos, catalase e oxidase positiva. É um patógeno associado a diversos quadros patológicos, que vão desde infecções comunitárias, como foliculite, otite externa e

osteomielite em contexto de feridas penetrantes, até pneumonia relacionada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário associada a sondas em ambiente hospitalar e bacteremia (Rojas Hopkins; Ibaceta Ibaceta, 2020).

O genoma desse agente infeccioso é relativamente grande (6,6 Mbp) em comparação com outras bactérias sequenciadas, como *Bacillus subtilis* (4,2 Mbp), *Escherichia coli* (4,6 Mbp) e *Mycobacterium tuberculosis* (4,4 Mbp). Ele codifica uma gama de enzimas regulatórias importantes para o metabolismo, transporte e efluxo de compostos orgânicos. Essa capacidade de codificação aprimorada confere ao genoma de *P. aeruginosa* uma grande versatilidade metabólica e alta adaptabilidade às mudanças ambientais (Pang *et al.*, 2019).

O microrganismo apresenta resistência intrínseca a uma variedade de antibióticos, incluindo aminoglicosídeos, quinolonas e β -lactâmicos. Em geral, os principais mecanismos de resistência observados incluem baixa permeabilidade da membrana externa, expressão de bombas de efluxo e produção de enzimas inativadoras de antimicrobianos. As resistências adquiridas presentes em *P. aeruginosa* podem ser oriundas de transferência horizontal de genes de resistência ou por mutações espontâneas com deleção de alguns genes ou supressão regulatória (Liao *et al.*, 2022). A resistência adaptativa envolve a formação de biofilme em diversas superfícies, com destaque para ambientes hospitalares e equipamentos cirúrgicos, e no lúmen de alguns órgãos como pulmões de pacientes infectados, onde o biofilme atua como uma barreira de difusão para limitar o acesso dos antimicrobianos às células bacterianas. Além disso, algumas dessas células bacterianas tolerantes a múltiplas drogas são capazes de sobreviver aos tratamentos farmacológicos e são responsáveis por infecções prolongadas e recorrentes (Pang *et al.*, 2019).

3.2.1 Fatores de colonização, Virulência e Resistência

A colonização intestinal por *Pseudomonas aeruginosa* e sua translocação do trato gastrointestinal para a corrente sanguínea são fatores fundamentais na patogênese de infecções endógenas graves em indivíduos imunocomprometidos, incluindo pacientes com câncer (Jun *et al.*, 2010).

A colonização por *P. aeruginosa* representa um fator de risco significativo para a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). Pacientes colonizados têm um risco oito vezes maior de desenvolver PAV causada por essa bactéria, em

comparação com aqueles que não estão colonizados. Estudos indicam que a colonização oral ou traqueal tende a aumentar conforme o tempo de internação se prolongar, assim como com o uso de antibióticos e a gravidade da condição clínica. Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a colonização por *P. aeruginosa* foi identificada como um forte preditor independente, associando-se a um maior número de internações devido a exacerbações e ao aumento da mortalidade por diversas causas (Nunes *et al.*, 2023).

P. aeruginosa adapta-se ao ambiente hostil no organismo do hospedeiro secretando diversos fatores de virulência que favorecem a infecção e a progressão da doença. Um dos principais é o lipopolissacarídeo (LPS), um componente estrutural da superfície celular que protege a membrana externa e intoxica as células hospedeiras. A endotoxina presente no lipídeo A do LPS causa danos aos tecidos, auxilia na adesão bacteriana e no reconhecimento pelos receptores do hospedeiro, além de estar associada à tolerância aos antibióticos e à formação de biofilmes (Vidaillac *et al.*, 2021).

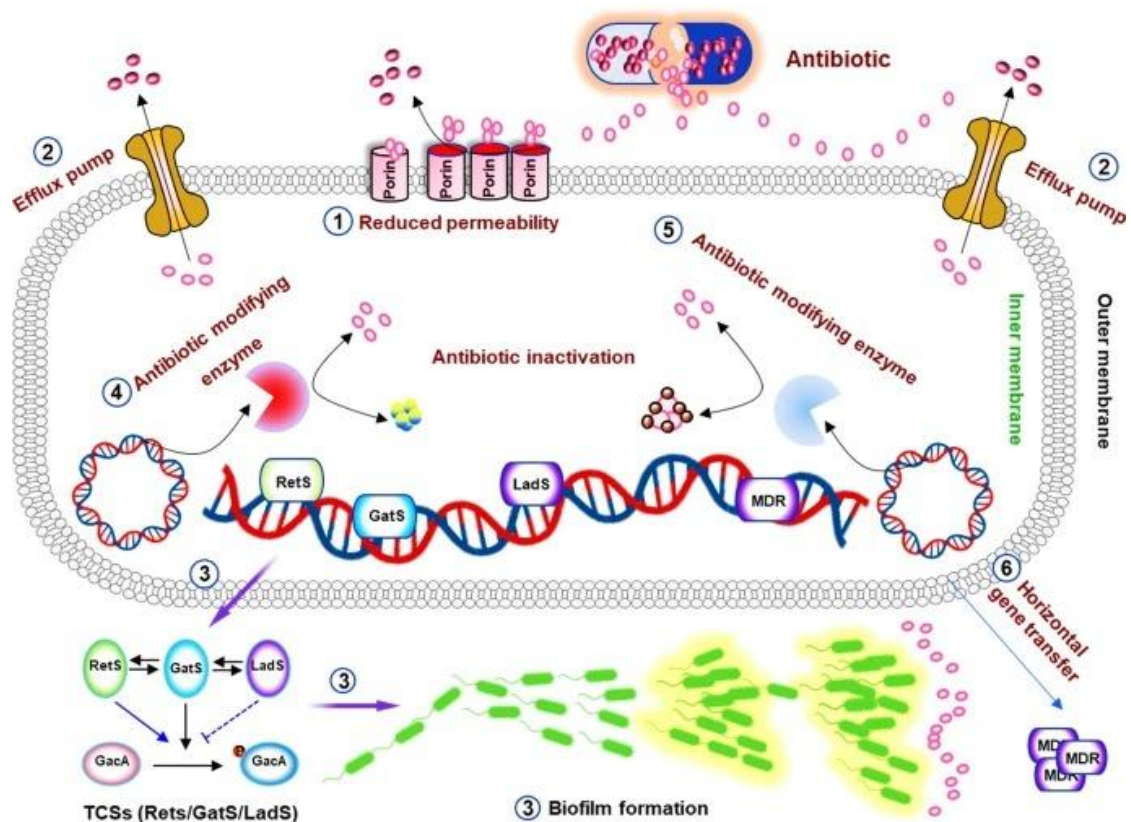
As proteínas da membrana externa (OMPs) desempenham um papel importante na troca de nutrientes, adesão e resistência antimicrobiana (Sabnis *et al.*, 2021). A resistência a medicamentos, frequentemente mediada pela formação de biofilmes, envolve a ação de flagelos, pili e outras adesinas. Além disso, a bactéria utiliza seis tipos de sistemas de secreção, como o flagelo (relacionado ao sistema de secreção do tipo 6 – T6SS), o pili (sistema de secreção do tipo 4 – T4SS) e o sistema de secreção do tipo 3 (T3SS), que auxiliam na colonização do hospedeiro, adesão, movimentação e resposta à sinalização quimiotática. Por fim, exopolissacarídeos como alginato, Psl e Pel contribuem para a formação de biofilmes, dificultando a eliminação da bactéria pelo sistema imune (Qin *et al.*, 2022).

P. aeruginosa apresenta resistência a uma variedade de antibióticos, incluindo aminoglicosídeos, quinolonas e β -lactâmicos. Em geral, os principais mecanismos utilizados para combater o ataque de antibióticos podem ser classificados em resistência intrínseca, adquirida e adaptativa. A resistência intrínseca desse patógeno inclui baixa permeabilidade da membrana externa, expressão de bombas de efluxo que expulsam os antibióticos para fora da célula e produção de enzimas que inativam os antibióticos (Da Silva, 2022).

A resistência adquirida do *P. aeruginosa* pode ser alcançada por meio da transferência horizontal de genes de resistência ou por mudanças mutacionais. A

resistência adaptativa envolve a formação de biofilme nos pulmões de pacientes infectados, onde atua como uma barreira de difusão para limitar o acesso dos antibióticos às células bacterianas. Além disso, células persistentes tolerantes a múltiplas drogas, capazes de sobreviver ao ataque de antibióticos, podem se formar no biofilme e são responsáveis por infecções prolongadas e recorrentes (Pang *et al.*, 2019).

Figura 2. principais mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*



Fonte: Qin et al. (2022).

3.3 DIAGNÓSTICO

Na avaliação diagnóstica inicial desses pacientes, a investigação clínica deve ser aplicada de maneira sistemática e abrangente, com atenção especial à pele, mucosas e fâneros, além das regiões genital, anal e oral, bem como aos locais de inserção de cateteres, punção medular e ao sítio cirúrgico, quando presentes

(Cipriani *et al.*, 2022). É importante entender que os sinais inflamatórios clássicos como calor, edema, eritema e supuração, podem estar atenuados; muitas vezes, a única indicação de possível infecção é a presença de dor leve a moderada (Schultz *et al.*, 2024).

A investigação complementar nesses pacientes pode ter uma contribuição limitada na avaliação da infecção, assim, a investigação microbiológica deve ser priorizada, mesmo nos casos em que se opte pelo acompanhamento ambulatorial. A pesquisa microbiológica recomendada deve incluir a busca por bactérias e fungos, e, em casos de culturas de secreção, é importante considerar a possibilidade de micobactérias atípicas (Cipriani *et al.*, 2022).

A identificação rápida e correta de *P. aeruginosa* é muito importante em amostras clínicas para estabelecer o tratamento antibiótico adequado e erradicar a infecção. A classificação entre colonização e infecção depende da amostra e do seu sítio de coleta. Para alguns sítios não é esperado encontrar nenhum patógeno (sítios estéreis) e para outros é possível a presença de patógenos, como na urina coletada por jato médio e aspirado traqueal (Manga *et al.*, 2021).

A contagem de colônias para sítios não estéreis é obrigatória e referido como padrão ouro para a diferenciação entre colonização e infecção por *P. aeruginosa*. Esse método utiliza protocolos simples, e condições assépticas devem ser seguidas para evitar contaminação. O método envolve uma diluição seriada das amostras, seguida por um método padrão de semear as diluições em placas de meios específicos (semeio semiquantitativo ou semeio de “espinha de peixe”) e, em seguida, incubar as placas por tempo e temperatura adequados para o crescimento bacteriano. A etapa final envolve o cálculo das unidades formadoras de colônias (UFC) totais após contar o número total de colônias bacterianas crescidas, uma equação específica é geralmente usada para calcular as UFC (Capatina *et al.*, 2022).

$$UFC = \frac{\text{Número de colônias} \times \text{Fator de diluição}}{\text{Volume da placa de cultura}}$$

Por outro lado, métodos modernos utilizam câmeras digitais para capturar imagens das colônias bacterianas e vários programas de software para quantificar as UFC. Nos laboratórios clínicos, *P. aeruginosa* é comumente detectada pelo cultivo

de escarro ou secreções laríngeas e em amostras de urina semeadas e crescidas em diferentes tipos de meios de isolamento. Os ágaros mais utilizados são baseados em agentes inibitórios seletivos (antibióticos, biocidas) e detecção cromogênica (Capatina *et al.*, 2022).

3.4 TRATAMENTO

Um dos aspectos mais importantes no manejo das infecções por *P. aeruginosa* é a prevenção de novos casos, especialmente no contexto de organismos multidroga resistentes (MDR). Existem diversas práticas e diretrizes para evitar a disseminação de patógenos MDR, como *P. aeruginosa* e outros bacilos Gram-negativos (GNB). Essas medidas incluem cuidados essenciais, como a higiene adequada das mãos e precauções de contato para pacientes infectados com organismos MDR (Reynolds *et al.*, 2021).

A ampla resistência intrínseca e a crescente resistência adquirida de *Pseudomonas aeruginosa* aos antibióticos tornam o tratamento das infecções mais desafiador. O leque de antibióticos disponíveis para tratamento é limitado, mesmo quando a cepa causadora é do tipo sensível. As opções terapêuticas possíveis incluem: β -lactâmicos antipseudomonas (ceftazidima, cefepima, cefalosporinas de 5ª geração, piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem, aztreonam), fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino), aminoglicosídeos (amicacina, tobramicina), polimixinas B e E e fosfomicina (Paprocka *et al.*, 2022).

Além dos novos antibióticos introduzidos na prática médica que incluem inibidores de β -lactamases combinados com β -lactâmicos (IBL/BL), como ceftolozana/tazobactam, ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/relabactam e cefiderocol, uma cefalosporina siderófora, além do aminoglicosídeo plazomicina (Bassetti *et al.*, 2020).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo trata de uma revisão integrativa da literatura. Esta revisão busca reunir trabalhos empíricos e teóricos permitindo dessa forma condensar os resultados e aprofundar a compreensão sobre temas específicos de forma mais integral. A metodologia segue um formato de busca, análise e síntese dos dados incluídos na pesquisa possibilitando a resolução e intervenção a um determinado

problema (Casarin *et al.*, 2020). Esse tipo de revisão possibilita a geração de conhecimentos novos acerca de uma temática, pois através dela é possível examinar criticamente e sintetizar um tema, reunindo informações através da literatura produzida até o momento do estudo (Fossati; Mozzato; Moretto, 2019).

A revisão foi delineada seguindo as seguintes etapas:

- a) Escolha e definição da questão norteadora;
- b) Averiguação de produção científica que atenda a questão norteadora, conforme critérios de inclusão e exclusão;
- c) Coleta de dados;
- d) Análise dos dados;
- e) Esclarecimento dos dados e apresentação dos resultados.

4.2 QUESTÃO NORTEADORA

O presente trabalho tem por finalidade atender a seguinte pergunta condutora: “Quais fatores aumentam a susceptibilidade a infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em crianças com leucemia, e como essas infecções afetam a gravidade e os desfechos clínicos?”

4.3 MATERIAL DE ESTUDO

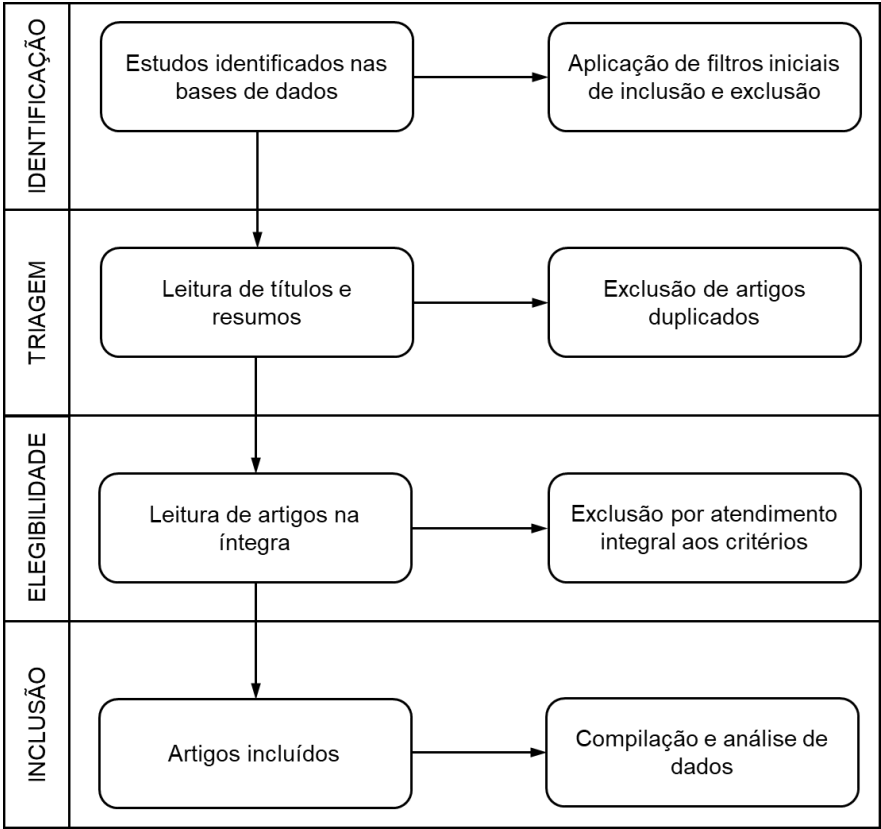
Foram utilizados artigos de estudos científicos publicados e disponibilizados na íntegra dos últimos 5 anos (jan/2020- jan/2024), obtidos através das seguintes bases de dados: PubMed, Science Direct, Springer.

4.4 METODOLOGIA PARA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A busca dos artigos foi realizada na base de dados do Periódico capes, utilizando combinações de palavras-chave como "Pseudomonas aeruginosa", "leucemia pediátrica", "infecções bacterianas", "susceptibilidade antimicrobiana" e seus respectivos descritores em inglês.

O método para seleção de artigos foi realizado pela metodologia proposta para revisões integrativas através da aplicação do Fluxograma PRISMA 2022 com modificações e adequações (Paje *et al.*, 2021). A abordagem compreende as etapas de Identificação, seleção, elegibilidade e inclusão como mostrado na figura 1.

Figura3. Fluxograma esquemático do processo de pesquisa bibliográfica.



Fonte: Autor (2024).

Critérios de inclusão

Estudos científicos dos últimos 5 anos (jan/2020- jan/2024), séries de casos, relato de casos, publicações das línguas: inglês, português e espanhol, estudos que avaliaram os fatores de risco e estratégias de tratamento para infecções por *P. aeruginosa* em pacientes com leucemia, artigos disponibilidade na íntegra gratuitamente e população infantil.

Os Critérios de exclusão foram estudos publicados antes de 2020, Estudos que não apresentam dados relevantes ou que apresentam dados incompletos, os que não apresentavam dados sobre susceptibilidade antimicrobiana em pacientes com leucemia, artigo de revisão, mini reviews, carta ao editor, capítulos de livros, resumos de congresso, editoriais e congêneres, artigos que engloba outra bactéria nas infecções associadas a leucemias.

4.5 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

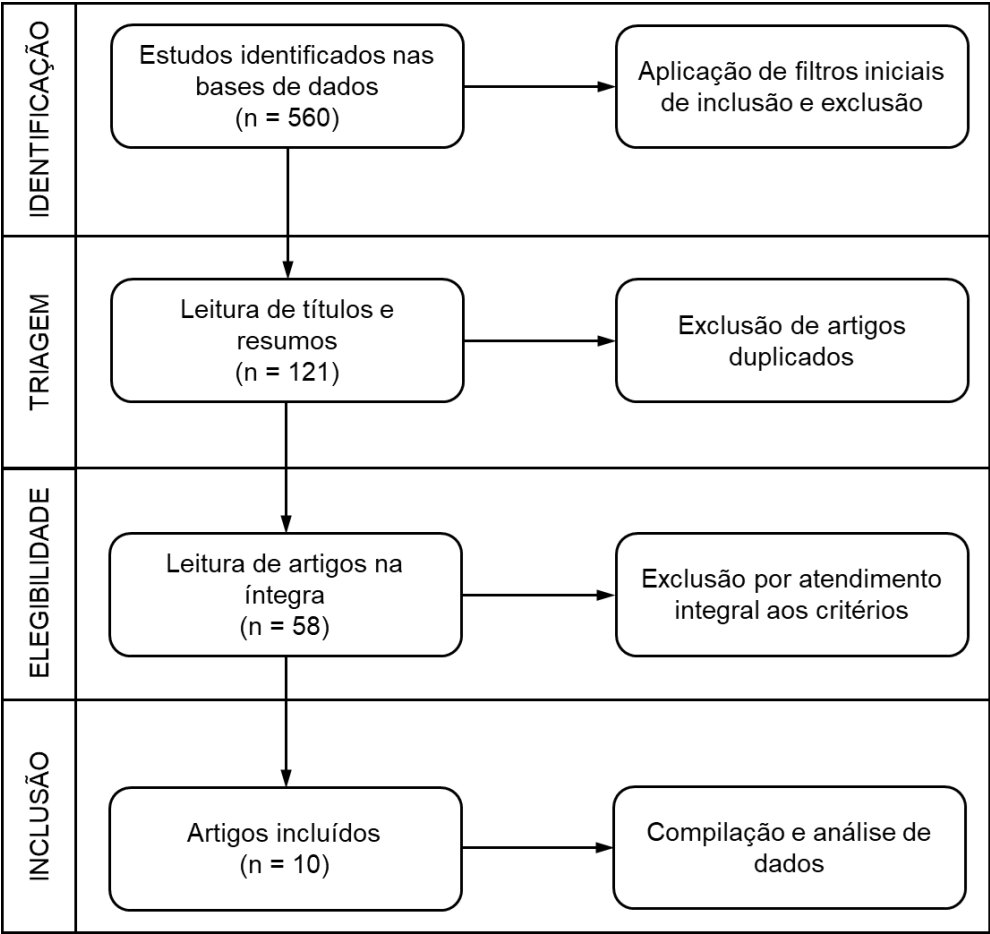
Foram coletados dados relacionados ao tipo de estudo, objetivo do estudo, metodologia de intervenção, outras análises concomitantes.

Esses dados foram tabulados e apresentados na forma de tabelas para que seja possível elencar conclusões a respeito da hipótese levantada.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram identificados 560 trabalhos por meio da busca nas bases de dados selecionadas. Após a aplicação dos filtros de inclusão e exclusão, que consideraram critérios como idioma e ano de publicação, 121 estudos foram selecionados para análise preliminar com base nos títulos e resumos, por apresentarem conteúdo considerado relevante para o tema em questão. Esses estudos passaram por uma triagem mais rigorosa, e, nessa etapa, foram removidos os artigos duplicados, o que reduziu o número de trabalhos para 56. Esses 56 estudos foram avaliados em profundidade, levando em conta a aderência aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Contudo, após essa análise detalhada, apenas 10 publicações atenderam plenamente a todos os critérios definidos e foram, portanto, incluídas na revisão integrativa. Esses estudos constituem a base de dados para a discussão e análise dos resultados apresentados na presente revisão.

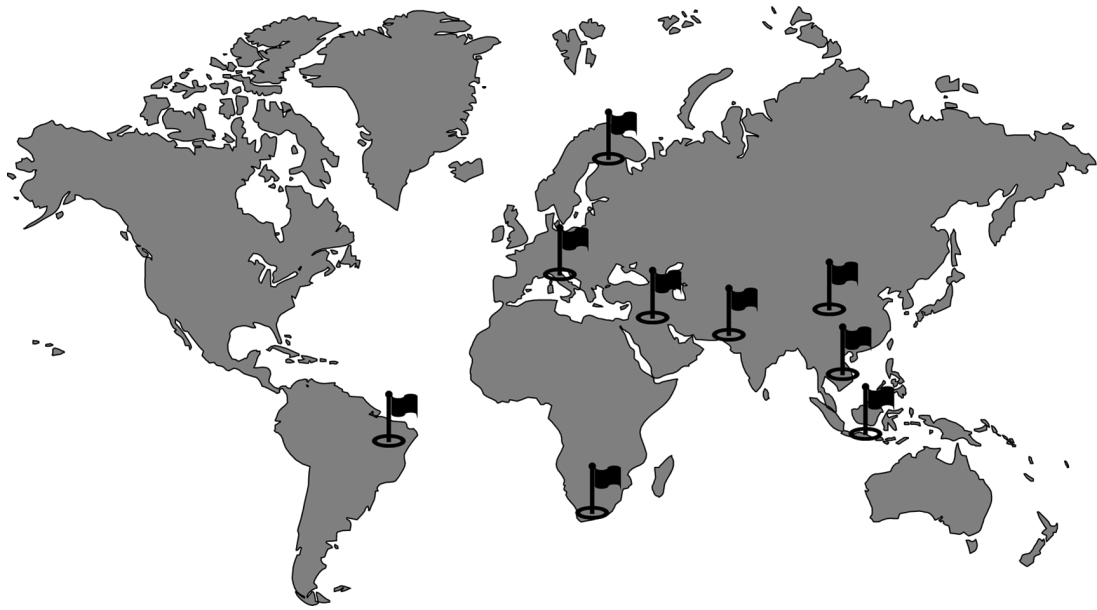
Figura4. Fluxograma baseado no diagrama PRISMA adaptado para obtenção de artigos de pesquisa para elaboração de revisão integrativa.



Fonte: Autor (2024).

Os estudos incluídos na pesquisa estão apresentados no Quadro 1, detalhando o título do artigo, objetivo principal, natureza do estudo, ano de publicação, local do estudo, autores e periódicos. A maioria dos estudos são de natureza retrospectiva e descritiva, com foco em identificar fatores de risco, padrões de resistência e desfechos clínicos. Os objetivos variam desde a caracterização microbiológica de infecções até a avaliação da eficácia de tratamentos e fatores associados à mortalidade em pacientes pediátricos imunossuprimidos. Dentre os países cujas instituições de origem abrigam o primeiro autor das pesquisas no tema proposto destacam-se Finlândia (2), Brasil (1), Paquistão (1), África do Sul (1), China (1), Itália (1) e Indonésia (1), Iraque (1) e Vietnã (1) como mostra a figura 3.

Figura5. Representação em mapa da distribuição dos autores dos estudos.



Fonte: Autor (2024).

Quadro 1: Informações gerais sobre os artigos incluídos na revisão integrativa, tipo de estudo e objetivo principal (n=10).

Título do Artigo	Objetivo	Natureza do Estudo	Ano de Publicação	Local do Estudo	Autor	Periódico
Causes of Death in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at Hue Central Hospital for 10 Years (2008-2018)	Analisar as principais causas de morte em crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA).	Estudo retrospectivo descritivo	2020	Vietnã	Hao <i>et al.</i>	Global Pediatric Health
Microbiological Identification of Bacteria with Leukemic Children	Identificar as bactérias e determinar o padrão de sensibilidade a antibióticos em crianças com leucemia.	Estudo retrospectivo descritivo	2022	Iraque	Al-Rawaz q <i>et al.</i>	Journal of Pure and Applied Microbiology
Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infection at a Tertiary Referral Hospital for Children	Descrever as características clínicas, o manejo e o impacto da multirresistência em infecções por Pseudomonas aeruginosa em crianças.	Estudo descritivo retrospectivo	2020	África do Sul	Dame <i>et al.</i>	BMC Infectious Diseases
Evaluation of Antibiotic Resistance Genes	Avaliar isolados de Pseudomonas aeruginosa em pacientes com câncer, resistência e genes de virulência	Estudo coorte transversal	2020	Paquistão	Ahmed <i>et al.</i>	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention
Risk factors for mortality in pseudomonas aeruginosa bacteremia in children	Identificar fatores de risco para mortalidade em crianças com bacteremia por Pseudomonas aeruginosa	Estudo retrospectivo descritivo	2024	China	Chen <i>et al.</i>	Pediatric and Neonatology
Ecthyma Gangrenosum in Children with Cancer	Descrever o quadro clínico e as características do Ecthyma gangrenosum em crianças com câncer	Estudo retrospectivo	2022	Itália	Muggeo <i>et al.</i>	Infection Working Group of Italian Pediatric Hematology Oncology Association

Microbiological profiles and prognostic factors of infection mortality in febrile neutropenic children with malignancy	Determinar os perfis microbianos e fatores que influenciam a mortalidade por neutropenia febril em crianças com malignidade.	Estudo retrospectivo coorte descritivo	2021	Indonésia	Astria <i>et al.</i>	Paediatrica Indonesiana
Induction therapy for acute lymphoblastic leukemia: incidence and risk factors for bloodstream infections	O objetivo do artigo é avaliar a incidência de infecções na corrente sanguínea em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda durante a fase de indução do tratamento e identificar os fatores de risco associados a essas infecções.	Estudo coorte retrospectivo	2021	Brasil	Silva <i>et al.</i>	Supportive Care in Cancer
Intrathecal tobramycin and pausing induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia facilitate successful management of disseminated Pseudomonas aeruginosa infection and meningitis	Relatar um caso de sucesso no tratamento de infecção disseminada por Pseudomonas aeruginosa em leucemia pediátrica, utilizando tobramicina intratecal	Estudo de caso	2021	Finlândia	Aarnivala <i>et al.</i>	Pediatric Blood & Cancer
Healthcare-associated bloodstream infections in hematological patients in Finland during the years 2006-2016	Identificar características clínicas, desfechos e resistência antimicrobiana de infecções de corrente sanguínea associadas à assistência à saúde em pacientes hematológicos	Estudo retrospectivo	2021	Finlândia	Åttman <i>et al.</i>	Scandinavian Journal of Infectious Diseases

Fonte: Autor (2024).

Em relação ao ano de publicação com a quantidade de trabalhos publicados, o ano de 2021 se destacou com 4 estudos, seguidos dos anos 2020 com 3 estudos, 2022 com 2 estudos e 2024 com 1 estudo.

O Quadro 2 apresenta uma análise detalhada dos estudos que investigaram os fatores de risco associados à infecção por *P. aeruginosa* em crianças com leucemia. Os estudos incluíram tanto LLA quanto leucemia mieloide aguda (LMA), com ênfase na relação entre neutropenia, uso de cateteres venosos centrais, pneumonia e antibioticoterapia inadequada.

Quadro 2: Resumo dos estudos e fatores de risco associados à infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes pediátricos com leucemia.

Estudo	Leucemia Associada	Fatores de Risco Identificados
Åttman <i>et al.</i> (2021)	LMA	Neutropenia e uso de cateteres centrais.
Silva <i>et al.</i> (2021)	LLA	Neutropenia, Cateter venoso central, Cateter vesical e uso prolongado de antibiótico de amplo espectro.
Hao <i>et al.</i> (2020)	LLA	Neutropenia (84,3%), pneumonia (40,6% dos óbitos)
Muggeo <i>et al.</i> (2022)	LLA	Neutropenia
Ahmed <i>et al.</i> (2020)	LLA	Não foi citado
Aarnivala <i>et al.</i> (2021)	LLA	Não foi citado
Al-Rawazq <i>et al.</i> (2022)	LLA	Não foi citado
Astria <i>et al.</i>	LLA, LMA	Presença de cateter venoso central, desnutrição, neutropenia febril
Dame <i>et al.</i> (2020)	LLA, LMA	Internação em UTI, antibioticoterapia inadequada
Chen <i>et al.</i>	LLA, LMA	Neutropenia.

FONTE: Autor (2024).

Entre os fatores de risco mais recorrentes estão a neutropenia, identificada em diversos estudos, como os de Silva *et al.* (2022) e Hao *et al.* (2020), bem como o uso prolongado de antibióticos de amplo espectro e cateter venoso central.

Os resultados também destacam a influência de fatores clínicos, como a hospitalização em UTI e a presença de desnutrição, observados em estudos, sugerindo que a gravidade da leucemia e os procedimentos hospitalares contribuem significativamente para a suscetibilidade a essas infecções (Astria *et al.*, 2021; Dame *et al.*, 2020).

O presente estudo teve como finalidade examinar os elementos que influenciam a susceptibilidade a infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em crianças com leucemia, além de analisar os padrões de resistência a antimicrobianos encontrados nesses indivíduos. A avaliação dos dados coletados na revisão integrativa revelou aspectos essenciais tanto em relação aos fatores de risco mais frequentes quanto às abordagens terapêuticas mais eficazes.

Um dos principais fatores de risco identificados foi a neutropenia, que se destaca como uma característica comum em praticamente todos os estudos analisados. Isso está atrelado a sua característica de ser uma resposta inflamatória que causa febre, podendo se desenvolver em decorrência da quimioterapia, levando a quadros infecciosos com risco de vida, com complicações como sepse e choque séptico, já que os pacientes gravemente neutropênicos tem os sinais e sintomas do processo inflamatório atenuado ou ausente (Åttman *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021).

Muggeo *et al.* (2022) e Hao *et al.* (2020) ressaltam que a neutropenia foi identificada em 97,3% dos pacientes com infecção por *P. aeruginosa*, o que reforça sua importância como um indicador de infecções graves em crianças com leucemia. A análise comparativa com estudos anteriores demonstra que esses achados estão em consonância com a literatura, como por exemplo o estudo de Contejean *et al.* (2022), que identificaram a neutropenia como um importante fator de risco para infecções graves, incluindo as causadas por *P. aeruginosa*.

O uso prolongado de cateter venoso central (CVC) foi um dos fatores de risco identificados nos estudos. A presença de CVC em pacientes imunossuprimidos, como os que sofrem de leucemia, está associada ao aumento da suscetibilidade a infecções graves, como a sepse, que pode ter desfechos fatais. Fatores como a manipulação inadequada do cateter, a permanência prolongada e o uso concomitante de antibióticos de amplo espectro podem facilitar a colonização bacteriana e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana. (Silva *et al.*, 2021; Astria *et al.*, 2021).

A remoção do cateter, seja venoso central ou vesicular, é recomendada quando há infecção associada ao dispositivo, pois a presença contínua pode contribuir para a persistência da infecção, o que aumenta as taxas de mortalidade. (Silva *et al.*, 2021).

Astria *et al.* (2021) também identificou desnutrição como um fator de risco. Em um estudo com grupos de crianças em diferentes estados nutricionais, os resultados mostraram que pacientes com desnutrição, especialmente severa, potencialmente apresentavam um risco maior de mortalidade em comparação com aqueles em melhores condições nutricionais. Esse achado foi consistente com estudos anteriores realizados em Yogyakarta, Indonésia e na Itália, que afirmaram que a desnutrição aumentava a incidência de infecções e mortalidade. Crianças desnutridas apresentam defeitos imunológicos naturais e adaptativos, o que, por sua vez, inibe o complemento, além de reduzir a contagem de linfócitos e a atividade de macrófagos. Além disso, a desnutrição causa hematopoiese, anemia, leucopenia, quedas significativas na medula óssea, incluindo a produção de IL-6 e TNF- α , bem como distúrbios hormonais.

A antibioticoterapia inadequada em infecções por *P. aeruginosa* ocorre quando antibióticos ineficazes são usados, contribuindo para maiores taxas de mortalidade e ela foi incluída como um fator de risco. Em um estudo com crianças em um hospital pediátrico, cerca de 45% dos casos foram tratados com antibióticos como meropenem, piperacilina-tazobactam e amicacina, aos quais a bactéria era resistente. Essa terapia empírica inadequada foi associada a uma mortalidade de 24,2%, destacando a importância de escolhas mais precisas de antibióticos e de testes rápidos de suscetibilidade para melhorar os resultados em infecções graves (Dame *et al.*, 2020).

Na análise dos estudos revisados, a LLA foi identificada como o tipo de leucemia mais frequentemente associada a infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes pediátricos. Essa descoberta se destacou em vários estudos, como os de Hao *et al.* (2020) e Muggeo *et al.* (2022). A LMA também foi frequentemente associada a infecções graves, mas a LLA apresentou uma maior prevalência nos estudos analisados.

LLA é o tipo mais comum de leucemia na infância, correspondendo a cerca de 75% dos casos de leucemia pediátrica. Sua alta incidência pode ser uma das razões para a maior associação com infecções. Embora fatores predisponentes,

como suscetibilidade genética hereditária ou exposição ambiental, tenham sido identificados em alguns pacientes, o modo como esses fatores influenciam o desenvolvimento da doença ainda não é totalmente compreendido (FUJITA *et al.*, 2021).

A utilização prolongada de antibióticos de amplo espectro foi reconhecida como um fator de risco significativo. Embora a aplicação desses fármacos seja uma prática comum no tratamento de infecções bacterianas em pacientes com sistema imunológico comprometido, seu uso prolongado pode resultar na seleção de cepas bacterianas multirresistentes (Silva *et al.*, 2021). No estudo conduzido por Chen *et al.* (2024) relata-se que a resistência a antibióticos como a ceftriaxona atingiu 96% nos isolados de *P. aeruginosa*, configurando-se como um dos principais desafios no manejo dessas infecções.

5.1 TRATAMENTO

O Quadro 3 apresenta uma análise dos estudos clínicos que investigaram a resistência antimicrobiana e os tratamentos recomendados para infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. Diversos estudos destacaram uma alta taxa de resistência ceftriaxona, Imipenem, Piperacilina-tazobactam e Ceftazidima. Os tratamentos eficazes foram Meropenem, Tobramicina e Meropenem associado com amicacina.

Quadro 3 – Representação de taxas de resistência a alguns antimicrobianos e os tratamentos de escolha para esses casos.

Estudo	Taxa de resistência	Tratamento recomendado
Chen <i>et al.</i> , 2024	Ceftriaxona (96%)	Meropenem (94,52%), Imipenem (95,89%) tiveram a maior sensibilidade no tratamento
Aarnivala <i>et al.</i> , 2021	MDR	Tratamento intratecal com Tobramicina aliado à

		suspensão temporária da quimioterapia em casos de resistência.
Astria <i>et al.</i> , 2021	Resistência a Carbapenêmicos (24%), Piperacilina-tazobactam (36%), Ceftazidima (25%)	Amicacina e Gentamicina combinadas com β -lactâmicos são recomendadas para terapia inicial.
Al-Rawazq <i>et al.</i> , 2022	Amicacina (90,9%), Imipenem (81,8%), Piperacilina-tazobactam (36,4%)	Meropenem e Piperacilina-tazobactam como opções.
Dame <i>et al.</i> , 2020	Meropenem (24%), Imipenem (24%)	O uso empírico de Piperacilina-tazobactam ou Meropenem combinados com Amicacina.
Attman <i>et al.</i> ,	Meropenem (13%), Ceftazidima (11%)	Alta sensibilidade a Amicacina e Ceftazidima; uso de combinação de aminoglicosídeos recomendado.
Ahmed <i>et al.</i> (2020)	amicacina 32%, cefepima 93%, ceftazidima 40%, ciprofloxacina 48%, gentamicina 65%, imipenem 95%, levofloxacina 39%, meropenem 90%, polimixina B 71%, tobramicina 28% e tazobactam 24%	Combinação de Piperacilina-tazobactam ou Meropenem com Amicacina, Tobramicina ou Ciprofloxacina.
Hao <i>et al.</i> , 2020	Colistina: 10,7% Fosfomicina: 24% Aztreonam: 36% Amicacina: 42,9% Ciprofloxacina: 48,2% Cefepima: 45,8% Imipenem: 46,2% Gentamicina: 55,6% Cefoperazona: 54,2% Ticarcilina/ácido clavulânico: 54,2% Tobramicina: 54,2% Piperacilina: 60,7% Cefsulodina: 62,5% Sulfamidas: 64%	
Muggeo 2023	Piperacilina-tazobactam	Meropenem e Ciprofloxacina são altamente recomendados.
Silva <i>et al.</i> , 2021	Carbapenêmicos, aminoglicosídeos, cefalosporinas e monobactâmicos	Necessidade de vigilância contínua devido ao aumento da resistência;

FONTE: Autor (2024).

A utilização de meropenem como tratamento empírico e tratamento efetivo foi o mais indicado contra *P. aeruginosa*, isso foi devido a seu amplo espectro de ação e à sua capacidade de inibir a síntese da parede celular bacteriana. Além disso, é resistente às beta-lactamases, enzimas que tornam muitos antibióticos ineficazes, e possui boa penetração tecidual, atingindo eficazmente áreas infectadas, como pele e tecidos moles. Sua baixa taxa de resistência em comparação com outros antibióticos, como piperacilina-tazobactam, o torna uma escolha eficaz, especialmente em pacientes imunocomprometidos (Muggeo *et al.*, 2022 ; Chen *et al.*, 2024; Al-Rawazq *et al.*, 2022).

A efetividade na sua combinação com amicacina também foi relatada por estudos, isso ocorre porque a combinação de meropenem e amicacina atua em diferentes alvos bacterianos. Meropenem, um antibiótico β -lactâmico, interfere na síntese da parede celular da bactéria, enquanto a amicacina, um aminoglicosídeo, inibe a síntese proteica bacteriana. Isso resulta em um efeito sinérgico, onde a combinação dos dois antibióticos é mais eficaz na eliminação das bactérias do que cada medicamento isoladamente (Ahmed *et al.*, 2020; Dame *et al.*, 2020).

No que diz respeito às associações de antibióticos, Astria *et al.* (2021) evidenciaram a eficácia de combinações entre β -lactâmicos e aminoglicosídeos, como amicacina e gentamicina. Nesse estudo, a união desses antibióticos melhorou o resultado em melhorias significativas nos resultados clínicos de pacientes pediátricos com leucemia.

Chen *et al.* (2022) relataram que até 96% das cepas de *P. aeruginosa* são resistentes à ceftriaxona, um antibiótico amplamente utilizado em tratamentos empíricos. Esses dados indicam que a amicacina pode não ser a opção ideal como terapia de primeira linha. Da mesma forma, imipenem (90,9%) , conforme observado nos estudos de AlRawazq *et al.* (2022) e Ahmed *et al.* (2020), também não se mostrou a melhor escolha para essa finalidade.

A terapia intratecal com tobramicina, por exemplo, foi mencionada por Aarnivala *et al.* (2021) como uma opção eficaz em casos de resistência a múltiplos medicamentos. Nesse estudo, uma paciente pediátrica com LLA apresentou uma infecção resistente por *P. aeruginosa* e, após a suspensão temporária da quimioterapia e o uso de tobramicina intratecal, houve uma resposta positiva ao

tratamento. Esse caso ilustra a importância de se considerar terapias alternativas quando as opções padrão falham, especialmente em pacientes com infecções graves e multirresistentes.

6 CONCLUSÃO

Este estudo confirma que a neutropenia severa e o uso prolongado de cateteres venosos são os principais fatores de risco para infecções por *P. aeruginosa* em pacientes pediátricos com leucemia. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) foi a mais frequente entre os casos analisados, embora não haja evidências que indiquem uma associação direta entre esse tipo de leucemia e a infecção por *P. aeruginosa*. Além disso, os dados revelam um aumento preocupante na resistência antimicrobiana, especialmente aos carbapenêmicos, que limita as opções de tratamento e reforça a necessidade de explorar novas estratégias terapêuticas e alternativas mais personalizadas.

O tratamento com Meropenem associado à amicacina mostrou-se o mais eficaz contra infecções por *P. aeruginosa*, mas casos de resistência extrema a esses antibióticos demandam intervenções mais avançadas, como a utilização de tobramicina intratecal. É fundamental que as práticas clínicas sejam adaptadas para enfrentar essa resistência crescente, implementando uma abordagem multidisciplinar que envolva microbiologistas, farmacologistas, oncologistas e intensivistas pediátricos.

Nesse sentido, os resultados encontrados podem contribuir para o desenvolvimento de protocolos clínico-farmacêuticos que orientem as condutas profissionais acerca da profilaxia e dos tratamentos empíricos e orientados trazendo melhoria da qualidade de vida e sobrevida desses pacientes. Ademais, a personalização do tratamento com base nas características individuais de cada paciente contribui para um manejo mais seguro e eficaz, reduzindo a morbidade e a mortalidade associadas às infecções hospitalares.

Este trabalho destaca a urgência em ampliar a pesquisa sobre novas opções de antibióticos e terapias alternativas para o tratamento de infecções por *P. aeruginosa* multirresistente. Ensaio clínicos que investiguem a eficácia de novos antibióticos ou de combinações terapêuticas, como os inibidores de betalactamase, são necessários para garantir o controle eficaz das infecções.

REFERÊNCIAS

ABREU, Gabriella Moraes; DE SOUSA, Sarah Campos; GOMES, Eriston Vieira. Leucemia Linfóide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa. **Brazilian Journal of development**, v. 7, n. 8, p. 80666-80681, 2021.

AHMED, Naveed *et al.* Evaluation of antibiotic resistance and virulence genes among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from cancer patients. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 21, n. 5, p. 1333, 2020.

ALSAYKHAN, Lama K.; MAASHI, Mashael S. A hybrid detection model for acute lymphocytic leukemia using support vector machine and particle swarm optimization (SVM-PSO). *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 23483, 2024.

ALSAYKHAN, Lama K.; MAASHI, Mashael S. A hybrid detection model for acute lymphocytic leukemia using support vector machine and particle swarm optimization (SVM-PSO). *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 23483, 2024.

AVENT, Mynyon L. *et al.* Evaluating mono-and combination therapy of meropenem and amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in the hollow-fiber infection model. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 3, p. e00525-22, 2022.

BALASUBRAMANIAN, Deepak *et al.* A dynamic and intricate regulatory network determines *Pseudomonas aeruginosa* virulence. **Nucleic acids research**, v. 41, n. 1, p. 1-20, 2013.

BASSETTI, Matteo *et al.* Treatment of bloodstream infections due to Gram-negative bacteria with difficult-to-treat resistance. **Antibiotics**, v. 9, n. 9, p. 632, 2020.

BEZERRA, Jamille Maria Mendes *et al.* Diagnóstico molecular das leucemias. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 5, n. 1, p. 20-34, 2022.

BISPO, Jordan A. Baeker; PINHEIRO, Paulo S.; KOBETZ, Erin K. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 10, n. 6, p. a034819, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidência-de-câncer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2023.

CAPATINA, Denisa *et al.* Analytical methods for the characterization and diagnosis of infection with *Pseudomonas aeruginosa*: A critical review. **Analytica Chimica Acta**, v. 1204, p. 339696, 2022.

CASARIN, Sidnéia Tessmer *et al.* Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health/Types of literature review: considerations of the editors of the Journal of Nursing and Health. **Journal of nursing and health**, v. 10, n. 5, 2020.

CHEN, Jian *et al.* Risk factors for mortality in *pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children. **Pediatrics & Neonatology**, 2023.

CHING, Travers *et al.* Analytical evaluation of the clonoSEQ Assay for establishing measurable (minimal) residual disease in acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, and multiple myeloma. **BMC cancer**, v. 20, p. 1-15, 2020.

CHIONG, Fabian *et al.* The impact of infectious diseases consultation on the management and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in adults: a retrospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, p. 1-11, 2021.

CIPRIANI, Marina; DA SILVA SIMÕES, Ana Carolina; PEREIRA, Eduardo Manoel. Estudo epidemiológico e clínico retrospectivo da ocorrência de neutropenia febril induzida por antineoplásicos em pacientes pediátricos e juvenis. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 808-828, 2022.

COELHO, A. K. T.; MICHELS, A. C.; FÁVERI, A. Perfil epidemiológico dos pacientes com leucemia linfóide crônica na região do alto vale do itajaí e a prevalência das mutações genéticas. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S118-S119, 2021.

COJUTTI, Pier Giorgio *et al.* Population pharmacokinetics of continuous-infusion ceftazidime in febrile neutropenic children undergoing HSCT: implications for target attainment for empirical treatment against *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 6, p. 1648-1655, 2019.

CONTEJEAN, Adrien *et al.* Antimicrobial stewardship in high-risk febrile neutropenia patients. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 11, n. 1, p. 52, 2022.

DA SILVA IÚDICE, Tirça Naiara *et al.* Avaliação temporal do perfil de resistência de *pseudomonas aeruginosa* isoladas de pacientes internados em hospital oncológico em Belém-PA, Brasil em 2017. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 2453-2465, 2019.

DA SILVA, Clarice de Sousa; DE SOUSA, Rogerio Rodrigues; DE OLIVEIRA CARDOSO, Rafael. Leucemia linfocítica aguda na infância e suas complicações. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. 2, p. 109-113, 2018.

DA SILVA, Nayra Eduarda Gomes. **Perfil de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em culturas de um laboratório clínico localizado em Campina Grande-PB.** 2022. 24 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE, João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2022.

DE OLIVEIRA SANTOS, José Cleyton *et al.* Leucemia em crianças e adolescentes: implicações do diagnóstico e assistência em saúde no núcleo familiar. **Archives of Health Sciences**, v. 29, n. 1, p. 36-40, 2022.

DELMONDES, Anderson Barros *et al.* Fatores de risco associados a hospitalizações com infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes adultos: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 3, p. e70203-e70203, 2024.

FOSSATTI, Emanuele Canali; MOZZATO, Anelise Rebelato; MORETTO, Cleide Fátima. **O uso da revisão integrativa na administração: um método possível?**. Revista Eletrônica Científica do CRA-PR-RECC, v. 6, n. 1, p. 55-72, 2019.

FUJITA, Thiago Cezar et al. Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis. **Molecular Biology Reports**, v. 48, p. 817-822, 2021.

GARAZZINO, Silvia et al. Ceftolozane/tazobactam for treating children with exacerbations of cystic fibrosis due to *Pseudomonas aeruginosa*: a review of available data. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, p. 173, 2020.

GOUVEIA, Marcela de Sá et al. Comparison of factors associated with leukemia and lymphoma mortality in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00077119, 2020.

HERKERT, Cyntia Maria Moreira; PINTO, Alexandra Maria Almeida Carvalho; DE QUEIROZ CARDOSO, Andréia Insabralde. Caracterização das internações por leucemia infantil em uma capital brasileira. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e194111536548-e194111536548, 2022.

HOANG, S. et al. Risk factors for colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units in France. **PloS one**, v. 13, n. 3, p. e0193300, 2018.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer** [monografia na Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-6-edicao-2020.pdf>. Acesso em: abr. 2023.

KIM, Hyo Sup et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. **BMC infectious diseases**, v. 17, p. 1-10, 2017.

KOEHRER, Stefan; BURGER, Jan A. Chronic lymphocytic leukemia: Disease biology. **Acta Haematol**, v. 147, n. 1, p. 8-21, 2024.

LIAO, Chongbing et al. Virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* and antivirulence strategies to combat its drug resistance. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 12, p. 926758, 2022.

LOPES, Anny Caroline Costa et al. Fatores de risco para infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em relação à infecções hospitalares. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 2121-2130, 2020.

MANGA, M. M. et al. Antibigram of *Pseudomonas* species: an important tool to combat antibiotic resistance for patient safety in Gombe, Nigeria. **African Journal of Clinical and Experimental Microbiology**, v. 22, n. 2, p. 279-283, 2021.

MELLO, Luiza de Santana Venetillo et al. Manifestações Bucais em Pacientes com Leucemia: Revisão de Literatura. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 3, p. 857-875, 2023.

NAMAYANDEH, Seyedeh Mahdieh et al. GLOBAL leukemia in children 0-14 statistics 2018, incidence and mortality and human development index (HDI): GLOBOCAN sources and methods. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 21, n. 5, p. 1487, 2020.

NARAYANAN, Damodaran; WEINBERG, Olga K. How I investigate acute myeloid leukemia. **International journal of laboratory hematology**, v. 42, n. 1, p. 3-15, 2020.

NARAYANAN, Damodaran; WEINBERG, Olga K. How I investigate acute myeloid leukemia. **International journal of laboratory hematology**, v. 42, n. 1, p. 3-15, 2020.

NUNES, Larissa Hermann de Souza *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* in tracheal aspirate: Colonization, infection, and recurrence. **The Clinical Respiratory Journal**, v. 17, n. 5, p. 439-446, 2023.

OKUDA, Jun *et al.* Translocation of *Pseudomonas aeruginosa* from the intestinal tract is mediated by the binding of ExoS to an Na, K-ATPase regulator, FXYD3. **Infection and immunity**, v. 78, n. 11, p. 4511-4522, 2010.

PANG, Zheng *et al.* Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. **Biotechnology advances**, v. 37, n. 1, p. 177-192, 2019.

PAPROCKA, Paulina *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients. **Pathogens**, v. 11, n. 6, p. 679, 2022.

QIN, Shugang *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, p. 199, 2022.

QIN, Shugang *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, p. 199, 2022.

QIN, Shugang *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, p. 199, 2022.

REYNOLDS, Dan; KOLLEF, Marin. The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an update. **Drugs**, v. 81, n. 18, p. 2117-2131, 2021.

RODRÍGUEZ-LUCAS, Carlos *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: therapeutic approach and review of the literature. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)**, v. 38, n. 2, p. 54-58, 2020.

ROJAS HOPKINS, Christine; IBACETA IBACETA, Ricardo. Ectima gangrenosa en el paciente inmunocomprometido: debut leucemia aguda. **Bol. Hosp. Viña del Mar**, p. 10-12, 2022.

ROVARIS, Marcela Spillere; ORTIZ, Maria Eduarda Gomes. **Frequência de infecções durante o tratamento oncológico na infância em um hospital de alta complexidade do sul de Santa Catarina**. 2015. 15f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) - Curso de Medicina – Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde – Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, Santa Catarina, 2015.

- ROYO-CEBRECOS, Cristina *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections in patients with cancer: Differences between patients with hematological malignancies and solid tumors. **Pathogens**, v. 11, n. 10, p. 1132, 2022.
- SABNIS, Akshay *et al.* Colistin kills bacteria by targeting lipopolysaccharide in the cytoplasmic membrane. **eLife**, v. 10, p. e65836, 2021.
- SCHULTZ, André Lubanco *et al.* Neutropenia febril pós-quimioterapia: visão geral. **Revista Científica SUPEM**, v. 22, n. 01, 2024.
- SILVA, Rosângela Aparecida Mendes *et al.* Induction therapy for acute lymphoblastic leukemia: incidence and risk factors for bloodstream infections. **Supportive Care in Cancer**, v. 30, n. 1, p. 695-702, 2022.
- SONG, Xiaolu *et al.* Incidence, survival, and risk factors for adults with acute myeloid leukemia not otherwise specified and acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 2001–2013. **Acta haematologica**, v. 139, n. 2, p. 115-127, 2018.
- VERDIAL, Cláudia *et al.* Mechanisms of antibiotic and biocide resistance that contribute to *Pseudomonas aeruginosa* persistence in the hospital environment. **Biomedicines**, v. 11, n. 4, p. 1221, 2023.
- WEBER, Fernanda *et al.* Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 4, p. 13353-13369, 2023.
- WEINBERG, Olga K. *et al.* Reproducibility and prognostic significance of morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia. *Modern Pathology*, v. 28, n. 7, p. 965-976, 2015.
- YIN, C. Cameron *et al.* Del (20q) in patients with chronic lymphocytic leukemia: a therapy-related abnormality involving lymphoid or myeloid cells. *Modern Pathology*, v. 28, n. 8, p. 1130-1137, 2015.
- ZHAO, Yuanqi *et al.* Risk factors and outcomes of antibiotic-resistant *pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in adult patients with acute leukemia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. Supp. 4, p. S386-S393, 2020.