

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL
RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

DIOGO BOTELHO DE SOUSA NEAS PEDROSO

**Estudo clínico-epidemiológico dos episódios de neutropenia febril
em crianças com neoplasias**

MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO EM PEDIATRIA

**Brasília – DF
2009**

www.paulomargtto.com.br

DIOGO BOTELHO DE SOUSA NEAS PEDROSO

**Estudo clínico-epidemiológico dos episódios de neutropenia febril em
crianças com neoplasias**

**Monografia apresentada ao
Programa de Residência Médica em
Pediatria do Hospital Regional da
Asa Sul, como requisito parcial para
conclusão da Especialização em
Pediatria.**

Orientador: Jefferson Augusto
Piemonte Pinheiro

**Brasília – DF
2009**

PEDROSO, Diogo Botelho de Sousa Neas

Estudo clínico-epidemiológico dos episódios de neutropenia febril em crianças com neoplasias / Diogo Botelho de Sousa Neas Pedroso. Brasília: Hospital Regional da Asa Sul, 2009.

vii, 42f.

Monografia de Especialização em Pediatria – Hospital Regional da Asa Sul – Programa de Residência Médica em Pediatria.

Orientador: Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

Clinic-epidemiology study of febrile neutropenia in children with neoplasias.

1. Neoplasias 2. Crianças 3. Neutropenia febril 4. Infecções

“Eu prefiro na chuva caminhar
que em dia triste
em casa me esconder.
Prefiro ser feliz embora, louco
Que em conformidade viver.”

MARTIN LUTHER KING

II DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Divino José Pedroso e Mayra de Sousa Néas Pedroso** que, no decorrer da minha vida, proporcionaram-me, além de extenso carinho e amor, os conhecimentos da integridade, da perseverança.

As minhas queridas **Rafaelle, Emmanuelle e Khristielly** pelo carinho e atenção.

AGRADECIMENTOS

Ao amigo **Dr. Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro**, por sua competência, dedicação e disponibilidade como orientador e também pela oportunidade e boa vontade de disponibilizar o conhecimento.

Aos mestres e amigos, **Dr. Bruno Vaz da Costa e Dr. Fillipe Lacerda**, pelos seus preciosos conselhos e opiniões profissionais.

Aos demais staffs e preceptores do HRAS pela transmissão de conhecimentos durante a residência.

Aos colegas de residência pela rica convivência.

A todas as crianças que participaram desta pesquisa, que são a motivação permanente para a minha dedicação ao campo da pediatria.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

Introdução: As infecções constituem um dos principais obstáculos para o tratamento adequado de doenças malignas, havendo vários fatores que contribuem para isso, sendo a neutropenia a mais importante, 40-60% dos pacientes neutropênicos que desenvolve febre apresentam infecção instalada ou oculta. A neutropenia é o principal fator de risco para infecções. O diagnóstico clínico de infecção em pacientes com neutropenia é difícil, devido ao fato de existirem poucos sinais e sintomas presentes, além de serem inespecíficos. Diante da alta incidência de diversos processos infecciosos e de quadro clínico inespecífico, a suspeita clínica de infecção deve ser baseada em fatores de risco e assim a abordagem deve ser rigorosa e imediata. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo das crianças com diagnóstico de neoplasias e neutropenia febril, no período de fevereiro a setembro de 2009, internados no Hospital de Base do Distrito Federal. **Resultados:** Foram analisados prontuários de 13 pacientes (31%) com diagnóstico de tumor sólido (TS) e 29 pacientes (69%) de neoplasia hematológica (NH), em um total de 42 pacientes internados com o diagnóstico de neutropenia febril. No grupo de NH, a LLA foi a patologia mais incidente. A média do tempo de neutropenia neste grupo foi de 8,6 dias e de 5,1 dias no grupo de TS. O intervalo pós-quimioterapia e o início do episódio febril foi maior no grupo de NH, com média de 14,1 dias. Durante o período de estudo somente uma paciente evoluiu para o óbito. **Conclusão:** A criança que desenvolve neutropenia febril, em vigência de tratamento quimioterápico, está sujeita a vários tipos de infecções. Durante o período de neutropenia febril, o suporte antimicrobiano deve ser cuidadosamente elaborado e revisto periodicamente. **Palavras chaves:** neoplasias, crianças, neutropenia febril, infecções.

V
ABSTRACT

Introduction: Infections are a major obstacle to adequate treatment of malignancies, there are several factors that contribute for this, with neutropenia being the most important, 40-60% of patients developing febrile neutropenia infection have installed or hidden. Neutropenia is the major risk factor for infection. The clinical diagnosis of infection in patients with neutropenia is difficult due to the fact that there are few signs and symptoms, as well as being nonspecific. Given the high incidence of various infectious processes and specific clinical manifestations, clinical suspicion of infection should be based on risk factors and so the approach must be accurate and immediate.

Methods and materials: We conducted a retrospective study of children diagnosed with cancer and febrile neutropenia in the period from February to September 2009, in the Hospital de Base of the Federal District. **Results:** We analyzed medical records of 13 patients (31%) diagnosed with solid tumor (ST) and 29 patients (69%) of hematologic neoplasia (HN) in a total of 42 patients diagnosed with febrile neutropenia. In the group of NH, the LLA was the disease most incident. The average duration of neutropenia in this group was 8.6 days and 5.1 days in group TS. The interval after chemotherapy and the beginning of the febrile episode was higher in group NH, with an average of 14.1 days. During the study period only one patient progressed to death.

Conclusion: The child who develops febrile neutropenia, in the presence of chemotherapy, is subject to various types of infections. During the period of neutropenia, support treatment should be carefully prepared and reviewed periodically.

Key words: cancer, children, febrile neutropenia, infections.

VI
LISTA DE ABREVIATURAS

DF	Distrito Federal
DHL	Desidrogenase láctica
HBDF	Hospital de Base do Distrito Federal
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IDSA	Infectious Diseases Society of America
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LNH	Linfoma não-Hodgking
NH	Neoplasias Hematológicas
NT	Neutropenia Febril
PCR	Proteína C reativa
PINDA	Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas
QT	Quimioterapia
RR	Risco relativo
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TGO	Transaminase glutâmico - oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico - pirúvica
TS	Tumores Sólidos
VHS	Velocidade de hemossedimentação

ÍNDICE

Resumo.....	V
Abstract.....	VI
Lista de abreviaturas.....	VII
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	7
3. Material e Métodos.....	9
3.1. Local do Estudo.....	10
3.2. Delineamento do Estudo.....	10
3.3. Critérios de Inclusão.....	11
3.4. Critérios de Exclusão.....	11
3.5. Análise Estatística.....	11
3.6. Definições adotadas.....	11
3.7. Aspectos Éticos.....	12
3.8. Normas Adotadas.....	12
4. Resultados.....	13
5. Discussão.....	22
6. Conclusões.....	27
7. Referências Bibliográficas.....	29
8. Anexos.....	34
8.1. Anexo I - Protocolo de Pesquisa.....	35
8.2. Anexo II - Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF	40
9.3. Anexo III - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	41

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, houve um grande progresso no tratamento das crianças com doenças malignas. Leucemia linfoblástica, linfomas e tumor de Wilms são curados em mais de 80% dos casos¹.

A possibilidade de sobrevivida em cinco anos destas crianças com doenças malignas aumentou de forma impressionante, de 56%, em 1974, para mais de 75%, em 2000. Apesar disso, os tumores malignos continuam a ser a segunda maior causa de morte em crianças entre um e 14 anos de idade nos Estados Unidos, sendo os quadros infecciosos uma das principais causas de óbito destes pacientes^{2,3}.

As leucemias se encontram entre as neoplasias mais comuns na infância, sendo responsáveis por cerca de 41% de todos os tumores malignos em menores de 15 anos de idade⁴. Em seguida, encontram-se os tumores do sistema nervoso central, linfomas, neuroblastomas, sarcomas de partes moles e ósseos⁵.

Nos pacientes com linfoma / leucemia, há uma maior predisposição de desenvolvimento de quadros sépticos, quando comparados aos tumores sólidos talvez pelo uso de terapia mieloablativa mais agressiva⁶.

Além do tipo de câncer, o estadiamento da doença e do tratamento influencia a predisposição para sepse. Crianças com protocolos intensivos de quimioterapia têm seis vezes mais chances de desenvolverem sepse do que as de protocolos mais conservadores⁶. Em um estudo, o envolvimento da medula óssea elevou a razão de chance de sepse para 2,4 (IC95% 1,3 – 4,6)⁷.

A neutropenia pode ser secundária à doença de base ou mais comumente à quimioterapia ou à radioterapia. A relação entre malignidade, hospedeiro imunocomprometido, morbidade por infecção e óbito é bem estabelecida. Os esquemas terapêuticos têm se tornado mais intensos, e conseqüentemente são maiores o grau de neutropenia e as agressões às barreiras mucosas⁸.

As infecções constituem um dos principais obstáculos para o tratamento adequado dessas doenças, havendo vários fatores que contribuem para isso, sendo a neutropenia o mais importante⁹. Septicemia associada à neutropenia intensa é a maior causa de morte em crianças que recebem tratamento contra câncer¹. São causas predisponentes, além da mielossupressão, alterações na imunidade humoral e celular, perda da integridade de pele e mucosas, presença de cateteres venosos, desnutrição, modificações da microflora normal, uso prolongado de antibióticos e hospitalização¹⁰. De acordo com a Sociedade Americana de Infectologia (IDSA), aproximadamente 48%

a 60% dos pacientes neutropênicos que desenvolvem febre apresentam infecção instalada ou oculta¹¹.

Os efeitos adversos da quimioterapia nas funções dos linfócitos B e T levam a diminuição de opsonização, lise inadequada da bactéria e neutralização deficiente da toxina bacteriana por diminuição de anticorpos neutralizantes. Isso faz com que fiquem mais susceptíveis a infecções por vírus e fungos⁸.

A neutropenia talvez seja o principal fator de risco para as infecções, sendo definida como a contagem absoluta de neutrófilos menor do que 500 células/mm³, ou menor do que 1000 células/mm³, com previsão de queda em dois dias consecutivos^{12,13}, estando sob maior risco os pacientes com menos de 100 células/mm³ e com neutropenia prolongada¹⁴.

Na avaliação clínica da neutropenia febril deve-se considerar inicialmente os dados epidemiológicos e o grau de risco infeccioso presente. A classificação da neutropenia febril quanto ao risco infeccioso pode auxiliar na escolha da terapia antimicrobiana, na definição de via a ser utilizada, na possibilidade de terapia em nível ambulatorial e na provável etiologia. Questões especiais devem ser consideradas ao utilizar quaisquer critérios de risco em pediatria. Um deles é a doença de base, pois alguns autores recomendam que pacientes com neutropenia decorrente do tratamento de neoplasias hematológicas nunca sejam considerados de baixo risco. Outra questão importante é que, nestes pacientes, reavaliações da classificação de risco devem ser feitas após 12 a 24h, sendo possíveis mudanças, tanto favoráveis como desfavoráveis, no seu escore durante a evolução do quadro de neutropenia febril¹⁴ (Tabela 1).

TABELA 1- Classificação de risco

GRUPO	DEFINIÇÃO
Baixo Risco	Duração de neutropenia \leq 5 dias, na ausência de qualquer fator listado na tabela 2.
Risco intermediário	Duração de neutropenia entre 6 e 9 dias
Alto risco	Duração da neutropenia \geq 10 dias

FONTE: Grupos de risco conforme definidos pelo Infectious Diseases Working Party da German Society of Hematology and Oncology¹³.

Em pediatria, alguns estudos têm se proposto a determinar algumas variáveis de risco infeccioso durante o episódio de neutropenia febril. Em 1996, Rackoff et al.¹⁵ definiram que temperatura < 39 °C e contagem global de neutrófilos $\geq 100/\text{mm}^3$ eram preditores de baixo risco. A seguir, em 2000, Klaasen et al.¹⁶ acrescentaram à contagem global de leucócitos a radiografia de tórax normal e ausência de comorbidades como critérios de baixo risco de infecção¹⁶. Mais recentemente, em 2005, o Comitê de Infectologia do Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) do Chile, por meio de estudos multicêntricos, conseguiu desenvolver modelos de risco aplicáveis na pediatria^{17,18}. Em um primeiro momento, à admissão, cinco variáveis mostraram-se relacionadas a um maior risco infeccioso (Tabela 2). Essas variáveis mostraram sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 92, 76, 82 e 90%, respectivamente. Neste trabalho, foram identificadas variáveis de fácil aquisição passíveis de uso no primeiro atendimento.

TABELA 2-Variáveis associadas ao risco de infecção bacteriana invasiva em crianças com neutropenia febril¹⁸.

<i>VARIÁVEL</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>
PCR sérica ≥ 90 mg/L	4,2	3,6 – 4,8
Hipotensão arterial	2,7	2,3 – 3,2
Recaída de leucemia	1,8	1,7 – 2,3
Plaquetas < 50.000/mm ³	1,7	1,4 – 2,2
< 7 dias entre a última quimioterapia e o início da febre	1,3	1,1 – 1,6

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; PCR: proteína C reativa; RR: risco relativo.

Na abordagem diagnóstica inicial destes pacientes, a propedêutica clínica deve ser sistematicamente aplicada de maneira completa, dando atenção especial à pele, mucosas e fâneros, às regiões genital, anal, oral, aos locais de inserção de cateteres, de punção medular e ao sítio cirúrgico, quando presentes. Nesta avaliação, é fundamental saber que os clássicos sinais inflamatórios de calor, edema, eritema e supuração podem estar diminuídos e, muitas vezes, somente a presença de dor discreta a moderada sinaliza a possibilidade de infecção, dificultando o diagnóstico¹³.

A principal manifestação clínica é a febre, caracterizada por temperatura axilar maior do que 38°C por 1 hora contínua ou em dois episódios com intervalo de, pelo menos, 12 horas. A associação de febre e neutropenia é considerada grave, devendo ser

encarada como infecção estabelecida e ser instituída precocemente a terapêutica empírica contra os processos infecciosos, uma vez que pode preceder à falência de múltiplos órgãos^{19, 20}. Assim sendo, a neutropenia febril apresenta-se com frequência já com sinais de repercussão hemodinâmica do quadro infeccioso e caracteriza uma urgência médica pelos riscos de disseminação e choque séptico refratário²¹.

A maioria dos episódios de neutropenia febril é tratada empiricamente sem identificação do sítio ou agente etiológico, como febre de origem indeterminada²². Nos demais casos de infecção documentada, diversas são as variáveis envolvidas na etiologia. Fatores como internação hospitalar recente, uso prévio de antimicrobianos profiláticos ou terapêuticos, doença de base, intensidade e tempo de neutropenia, uso de cateteres venosos centrais de longa permanência ou outros dispositivos invasivos devem ser considerados na determinação da terapia empírica inicial. Os sítios mais comumente envolvidos são infecções pulmonares, infecções da corrente sanguínea relacionadas à cateteres, infecções de pele e partes moles, dentre outras⁶.

Em linhas gerais, os agentes bacterianos são os principais responsáveis pela infecção durante a neutropenia febril. Dentre estes, destacam-se as enterobactérias, que atingem a corrente sanguínea pelo clássico mecanismo de translocação, e os gram-positivos, cujo aumento de incidência tem decorrido do progressivo uso de dispositivos invasivos, especialmente os cateteres de longa permanência e de antimicrobianos de amplo espectro¹³.

O predomínio de gram-negativos observado até o final da década de 1990, aos poucos, dá lugar a um panorama em que ambos, gram-negativos e gram-positivos, dividem a etiologia da neutropenia febril de maneira igualitária, tendendo inclusive ao predomínio de gram-positivos, conforme observado em estudos de diversos centros¹³. No último guia da Sociedade Americana de Infectologia, relata-se que os gram-positivos são responsáveis por 60 a 70% dos episódios microbiologicamente documentados de neutropenia febril. Dentre eles, têm destaque especial os estafilococos coagulase-negativos, os enterococos resistentes à vancomicina e *Corynebacterium spp.* Outras bactérias, como *Staphylococcus aureus*, os pneumococos e *Streptococcus viridans*, podem causar infecções graves nestes pacientes¹³. Quanto a estes últimos, diversos estudos têm mostrado aumento de sua incidência, principalmente em pacientes com mucosite grave e/ou com uso de quinolonas profilaticamente²³.

No Brasil, um estudo realizado em neutropênicos febris portadores de leucemia linfóide crônica revelou como patógenos mais frequentes os germes encapsulados

(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), *Staphylococcus aureus* e bactérias entéricas gram-negativas²⁴.

A propedêutica complementar nestes pacientes pode auxiliar de modo limitado no dimensionamento da infecção pelos fatores anteriormente comentados, e o seu papel principal está no auxílio à elucidação etiológica do quadro infeccioso⁶. Desta forma, a investigação microbiológica deve ser priorizada mesmo nos casos em que se opte por acompanhamento ambulatorial. A investigação microbiológica recomendada deve incluir a pesquisa de bactérias e fungos e, no caso de culturas de secreção, deve ser analisada a possibilidade de micobactérias atípicas²⁵.

Em todos os casos, a hemocultura deverá ser obtida. Quando houver cateter venoso central, deve ser obtida do cateter e, caso este tenha mais de um lúmen, deve-se colher material de todos, para aumentar a positividade da cultura. A obtenção de mais de uma amostra de sangue é particularmente útil quando houver crescimento de estafilococo coagulase negativo. A coleta de hemocultura periférica, concomitante com a do cateter central, é útil para o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea associada a cateter. Entretanto, como a conduta no paciente neutropênico, com bacteremia por outra fonte ou associada a cateter é a mesma⁶.

Os custos associados aos episódios de neutropenia febril são substanciais. Em adição aos custos hospitalares de diagnóstico e tratamento, estão envolvidos os custos indiretos relacionados à mudança da qualidade de vida²⁵.

Com os grandes avanços do tratamento específico e da terapia de suporte, tem-se observado uma sobrevida cada vez maior destes pacientes¹⁶. Nas duas últimas décadas, os avanços no diagnóstico e na terapêutica das complicações relacionadas ao transplante de células tronco hematopoiéticas têm proporcionado aumento da sobrevida dos pacientes e ampliação de suas indicações^{26,27}.

Diante da alta incidência de diversos processos infecciosos e de quadro clínico inespecífico, a suspeita clínica de infecção deve ser baseada na presença de fatores de risco. Em função disso, objetivamos estudar a evolução clínica destes pacientes, a identificar os principais microorganismos envolvidos nestes processos infecciosos e a verificar os fatores associados à falência dos esquemas antimicrobianos iniciais, em uma unidade de referência em Brasília no Distrito Federal (DF).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

I. Estudar a evolução clínica dos episódios de neutropenia febril em crianças, sob terapêutica específica contra neoplasias.

II. Verificar o perfil epidemiológico dos processos infecciosos durante os episódios de neutropenia febril em crianças, sob terapêutica específica contra neoplasias, e identificar os principais microorganismos envolvidos nestas infecções.

III. Verificar a duração do estado de neutropenia e as complicações clínicas decorrentes.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Local do Estudo:

O Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), situado em Brasília – DF, considerado hospital de referência no tratamento de enfermidades nas áreas de Oncologia e Hematologia Pediátrica, juntamente com o Hospital de Apoio, realiza em média 1.200 atendimentos ambulatoriais ao mês, nestas especialidades, com aproximadamente 250 casos novos de tumores malignos ao ano, em pacientes provenientes de diversas regiões do país.



FIGURA 1- Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) localizado em Brasília – DF.

A Unidade de Oncologia e Hematologia Pediátrica é composta de 10 leitos no HBDF e 24 leitos no Hospital de Apoio; contando com uma equipe altamente especializada composta de oito médicos; além dos serviços de radioterapia e de quimioterapia, e do apoio dos setores de anatomia patológica, microbiologia e suporte de terapia intensiva com leitos em unidades de alta complexidade.

3.2. Delineamento do Estudo

O estudo retrospectivo das crianças com diagnóstico de neoplasias e neutropenia febril foi realizado no período de fevereiro de 2009 a setembro de 2009, abrangendo os pacientes acompanhados pela equipe de Oncologia e Hematologia Pediátrica do HBDF. Os pacientes foram divididos em dois grupos: no primeiro, aqueles com diagnóstico de

neoplasias hematológicas (leucemias e linfomas) e, o segundo grupo, formado pelos pacientes com tumores sólidos de outras localizações, e estudados conforme protocolo pré-estabelecido (ANEXO 1), avaliando aspectos clínicos, terapêuticos e laboratoriais registrados diariamente nos prontuários médicos.

3.3. Critérios de Inclusão

1. Paciente com diagnóstico de neoplasias e em acompanhamento pela equipe da Oncologia e Hematologia Pediátrica do HBDF;
2. Paciente com idade inferior a 20 anos;
3. Ter apresentando febre no curso da neutropenia;
4. Pacientes (ou responsáveis) que preencheram o Termo de Livre Consentimento Esclarecido aceitando participar da pesquisa (ANEXO 2);

3.4. Critérios de Exclusão

1. Paciente e/ou responsável que não aceitaram participar da pesquisa;
2. Pacientes que não preencheram os critérios de inclusão;

3.5. Análise Estatística

Foi realizada estatística descritiva com frequências, proporções e médias. Os dados coletados foram armazenados em banco de dados e analisados pelo programa software SPSS versão 14 (Statistical Package for Social Sciences).

3.6. Definições Adotadas:

- **Neutropenia:** contagem absoluta de neutrófilos menor do que 500 células/mm³ ou menor do que 1000 células/mm³, com tendência à queda nas próximas 48h;
- **Febre:** temperatura axilar maior ou igual a 38°C por pelo menos 1h;
- **Falência da terapia antimicrobiana:** resposta inadequada em relação à remissão da febre e/ou melhora dos sinais clínicos em 72h de uso do esquema antimicrobiano inicial;

- **Neoplasias hematológicas:** leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mielóide aguda (LMA), linfoma não-Hodgkin (LNH).

- **Tumores sólidos:** tumores ósseos, tumores cerebrais, tumor de Wilms, meduloblastoma, neuroblastoma, tumores hepáticos, entre outros, foram considerados tumores não hematológicos.

- **Infecção documentada:** quando existe qualquer evidência clínica ou microbiológica de foco infeccioso, como por exemplo: celulite, pneumonia, bacteremia até sete dias após o início do tratamento.

- **Febre de origem indeterminada:** se todas as avaliações clínicas e laboratoriais forem negativas.

3.7. Aspectos Éticos

Estudo realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, registrado com protocolo 119/07 aprovado em 19 de setembro de 2007 (ANEXO 2).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após informação, assinado pelo paciente ou responsável, acompanhado da assinatura de uma testemunha (ANEXO 3).

3.8. Normas Bibliográficas Adotadas

- Referências: adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

4. RESULTADOS

Foram analisados prontuários de 42 pacientes internados no HBDF com o diagnóstico de neutropenia febril, sendo divididos em dois grupos: neoplasias hematológicas e tumores sólidos, correspondendo a 69% e 31%, respectivamente (FIGURA 2).

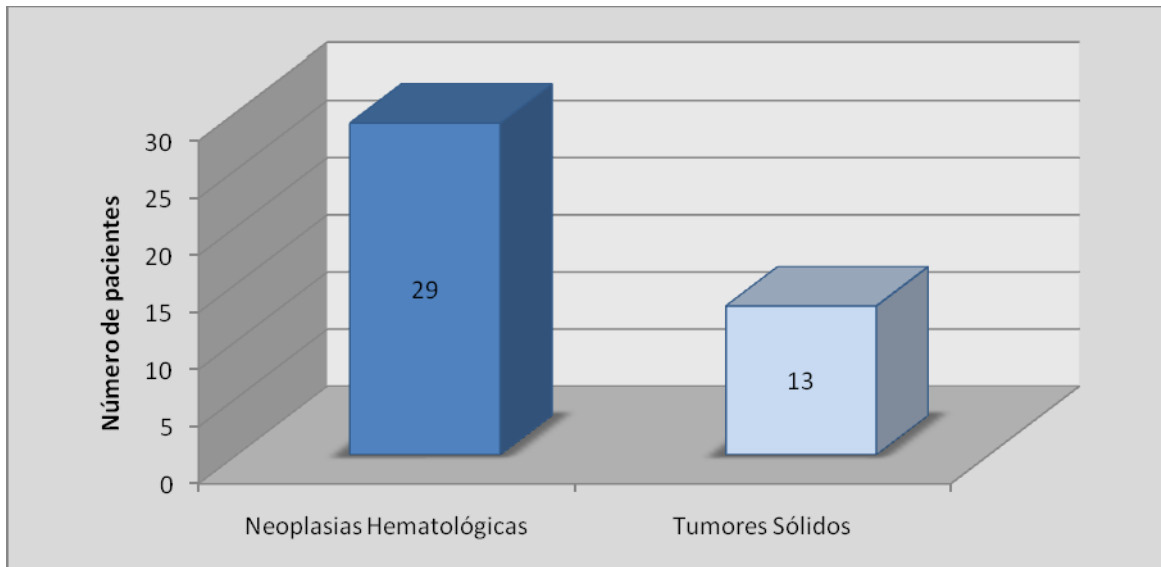


FIGURA 2 - Número de pacientes internados com diagnóstico de neoplasias hematológicas e tumores sólidos.

Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

A idade média no grupo de neoplasias hematológicas foi de 8,0 anos e a de tumores sólidos foi de 4,8 anos (FIGURA 3).

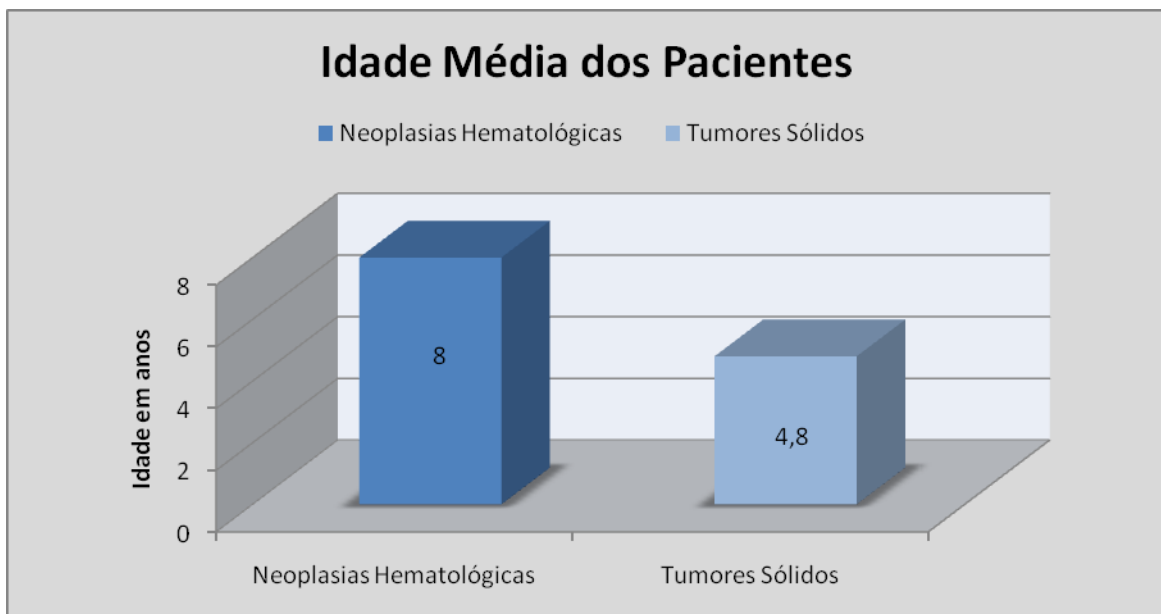


FIGURA 3 – Idade média dos pacientes com neoplasias hematológicas e tumores sólidos.

Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

Em relação à distribuição por sexo, em ambos os grupos houve predomínio do sexo masculino (FIGURA 4).

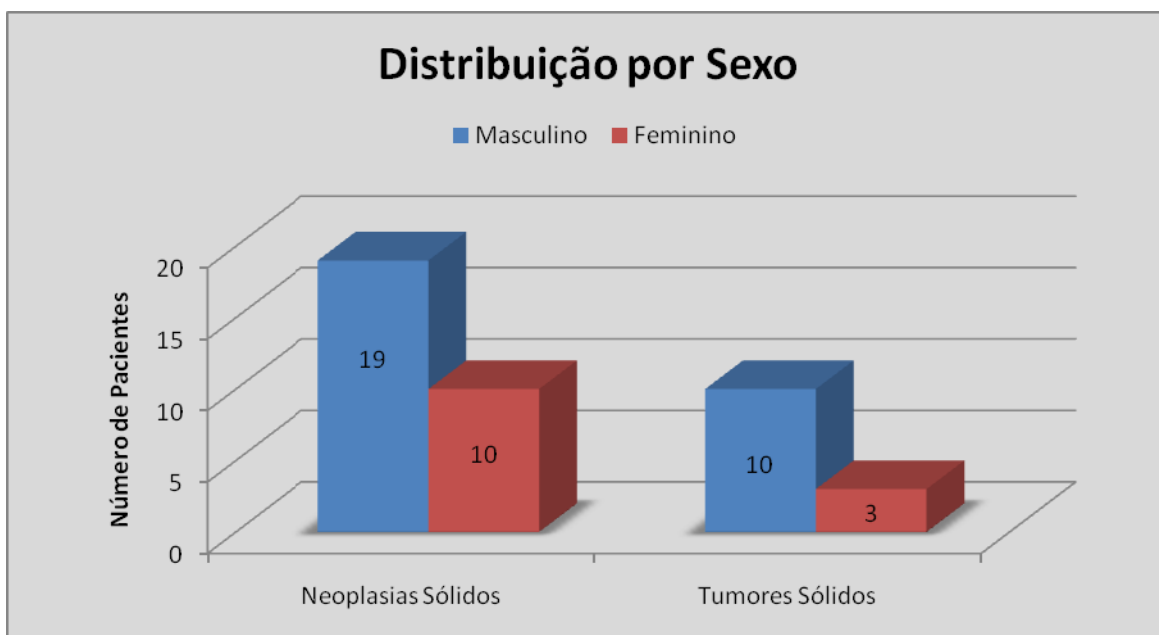


FIGURA 4 – Distribuição por sexo nos dois grupos estudados.
Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

No grupo de NH, a LLA foi a patologia mais incidente em 61,5%, seguido da LMA e LNH ambos com 10,5%. E no grupo de TS o neuroblastoma correspondeu a 61,5%, seguido do rabdomyosarcoma com 31% e meduloblastoma com 7,5% (FIGURA 5 e 6).

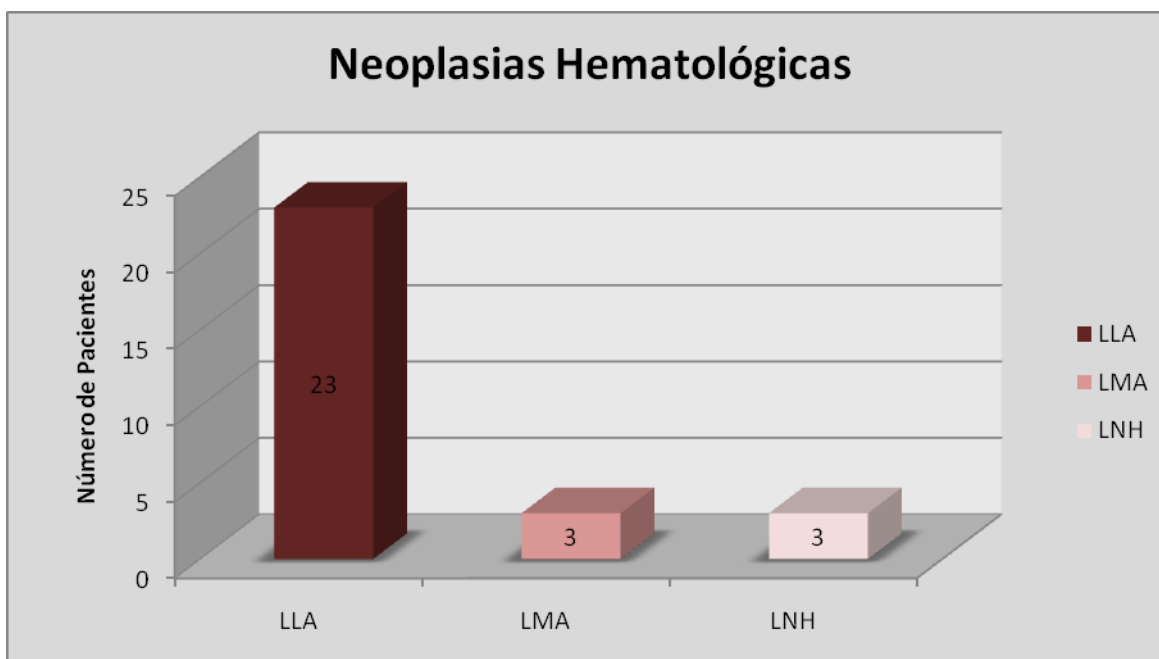


FIGURA 5 – Número de pacientes e distribuição do grupo de neoplasias hematológicas. LLA: leucemia linfóide aguda; LMA: leucemia mielóide aguda; LNH: linfoma não Hodgking.
Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

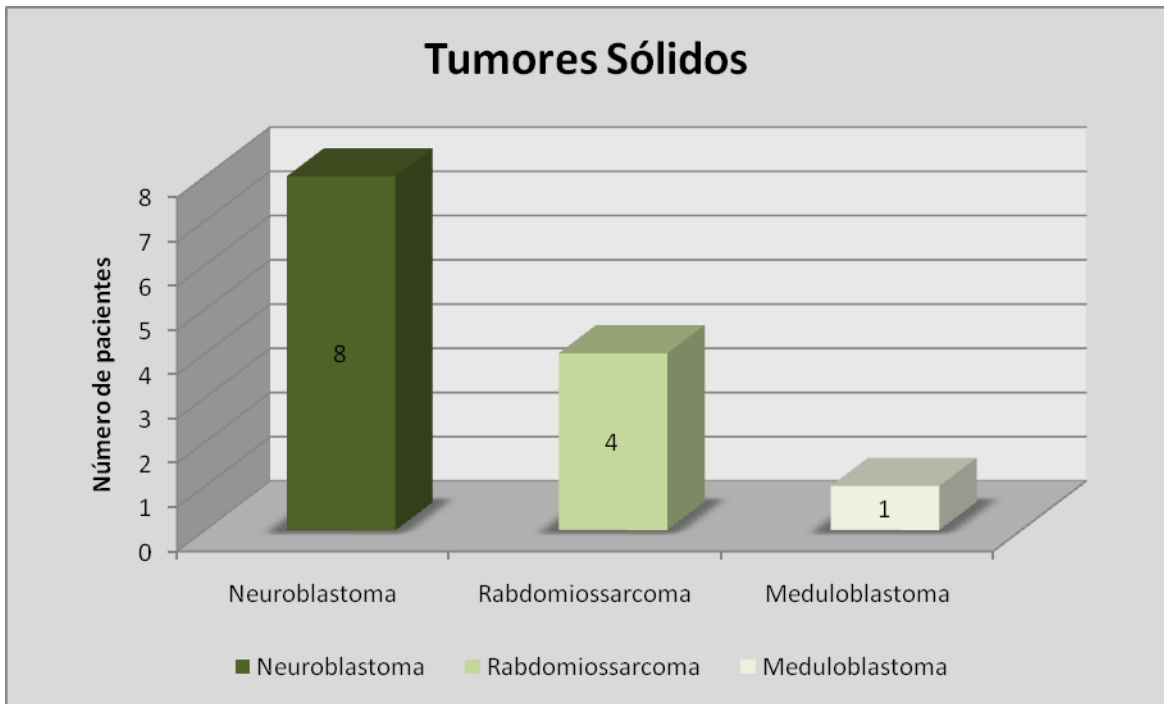


FIGURA 6 – Número de pacientes e distribuição do grupo de tumores sólidos.
Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

Dentre os sinais e sintomas mais frequentes foram palidez, tosse e dispnéia, no grupo de neoplasias hematológicas. E no grupo de tumores sólidos os mais prevalentes foram palidez, dor abdominal e diarreia (FIGURA 7).

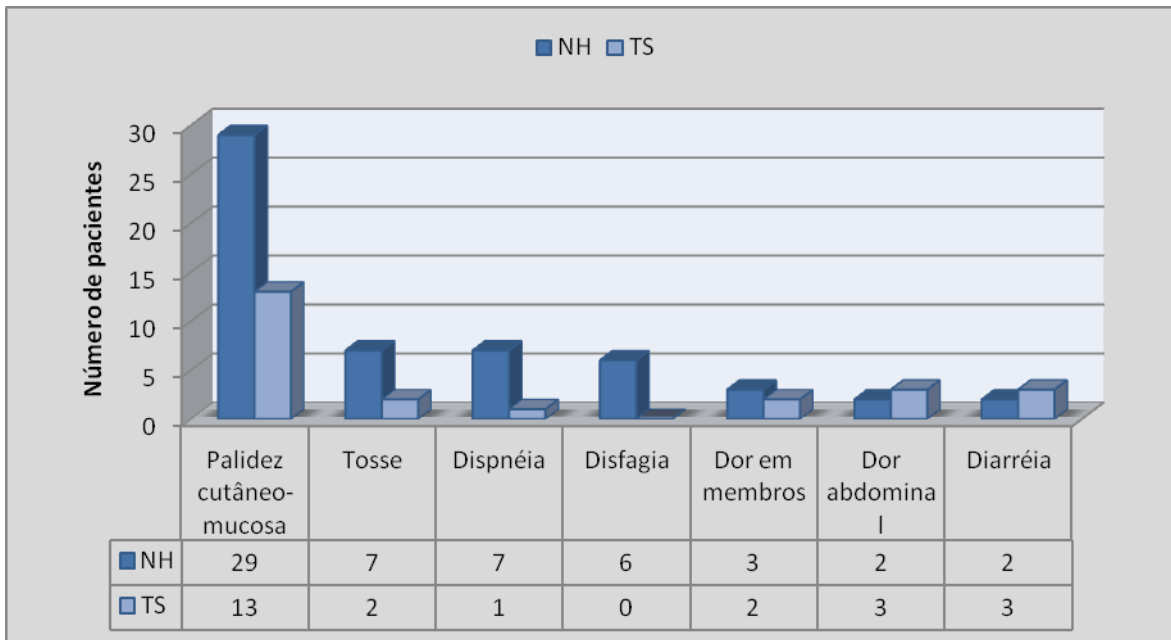


FIGURA 7 – Distribuição quanto aos sinais e sintomas mais frequentes. NH: neoplasias hematológicas; TS: tumores sólidos.
Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

Neutropenia prolongada maior que 10 dias de duração ocorreu em 9 pacientes (31%) no grupo de neoplasias hematológicas. A média do tempo de neutropenia neste grupo foi de 8,6 dias (3 - 22 dias) e de 5,1 dias (3 – 8 dias) no grupo de TS.

O intervalo pós-quimioterapia e o início do episódio febril foi maior no grupo de neoplasias hematológicas, com média de 14,1 dias (8 – 35 dias).

Em relação ao número de neutrófilos totais, não houve diferença entre os dois grupos, o valor médio dos neutrófilos foi <100 neutrófilos/ mm^3 , correspondendo a 61,5% dos casos de TS e 51,5% dos casos de NH (FIGURA 8). Foram também avaliadas as séries vermelha, com média de hemoglobina 8,0 g/dL nos dois grupos, e plaquetária com média de 194.300 plaquetas/ mm^3 e 100.000 plaquetas/ mm^3 , nos grupos de neoplasia hematologia e tumores sólidos, respectivamente.

A duração média dos episódios febris foi maior no grupo de neoplasias hematológicas. (7,1 dias *versus* 3,3 dias).

Não foi possível analisar em qual fase de quimioterapia a neutropenia febril foi mais freqüente.

A identificação de microorganismo em cultura ocorreu em dois pacientes, a partir de amostra de sangue de veia periférica. Sendo isolados *Escherichia coli*, sensível a cefepime e *Staphylococcus coagulase negativo*, sensível a vancomicina.

Dois pacientes (4,7%) necessitaram de manejo em unidade de terapia intensiva, sendo os dois portadores de LLA.

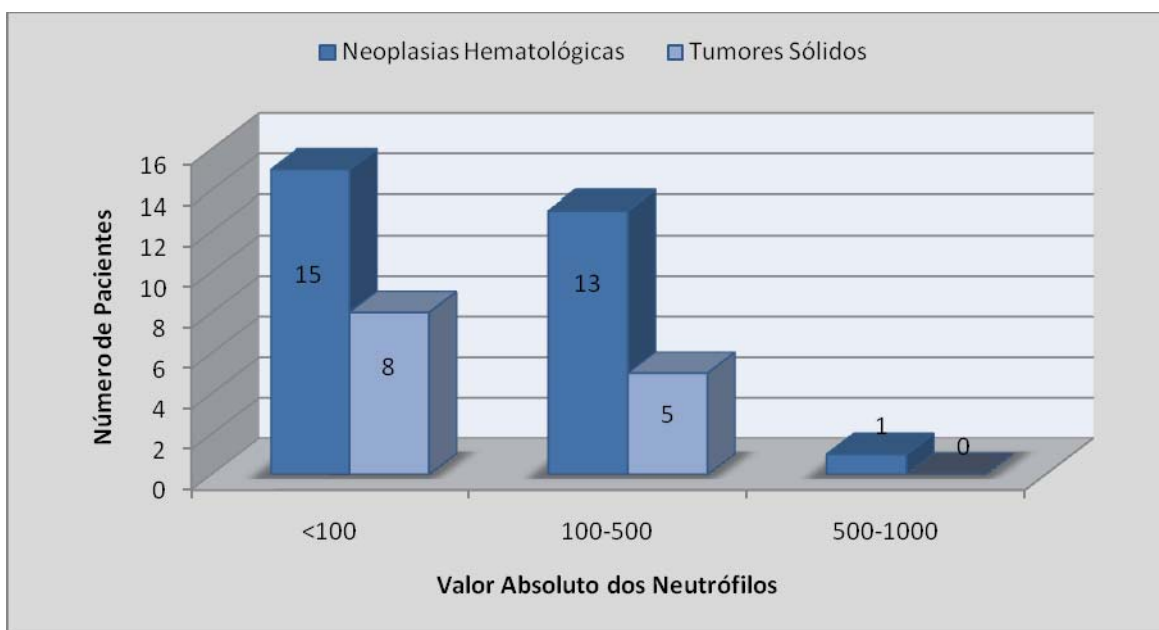


FIGURA 8 – Distribuição quanto ao número absoluto dos neutrófilos nos dois grupos estudados.

Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

TABELA 1– Características dos 42 pacientes durante os episódios de neutropenia febril.

Episódios de NF	Neoplasias Hematológicas	Tumores Sólidos
Sexo		
Masculino	19 (65,5%)	10 (77%)
Feminino	10 (34,5%)	3 (23%)
Idade Média / Variação (dias)		
	8,0 (1-16)	4,8 (1-11)
Intervalo QT - NT (dias)	14,1 (3-35)	8,0 (1-10)
Tempo de NT (dias)	8,6 (3-26)	5,1 (3-8)
Tempo de Febre (dias)	7,1 (3-20)	3,3 (2-4)
Hb média (g/dL)	8,3 (6,7-13,1)	8,1 (6,7-11,2)
Plaquetas médias	195.300 (21.200-310.000)	100.200 (18.200-135.000)
Agente Identificado		
Gram-positivo	1 (3,5%)	0
Gram-negativo	1 (3,5%)	0
Internação em UTI	2 (4,7%)	0

NF: neutropenia febril, QT: quimioterapia; NT: neutropenia; Hb: hemoglobina; FOI: febre de origem indeterminada; UTI: unidade de terapia intensiva.

Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

Em 31% dos episódios do grupo de NH, houve a identificação de um foco clínico: pneumonia com condensação, pneumonia intersticial, infecções tegumentares, sinusopatia. E no grupo de TS, a taxa foi de 15,5% dos episódios, sendo relacionados a infecções tegumentares e tiflíte (TABELA 2).

TABELA 2– Número de pacientes com foco clínico identificado durante o período de neutropenia febril.

Episódios de NF	NH	TS
Foco Clínico Identificado		
Celulite	3	2
Tiflíte	0	0
Pneumonia	4	0
Sinusopatia	1	0
Mucosite Severa	1	0
Total	9	2

NH: neutropenia febril; TS: tumores sólidos.

Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

Em ambos os grupos o esquema antimicrobiano inicial mais prevalente foi o cefepime (77% versus 79%), utilizada como monoterapia empírica (FIGURA 9).

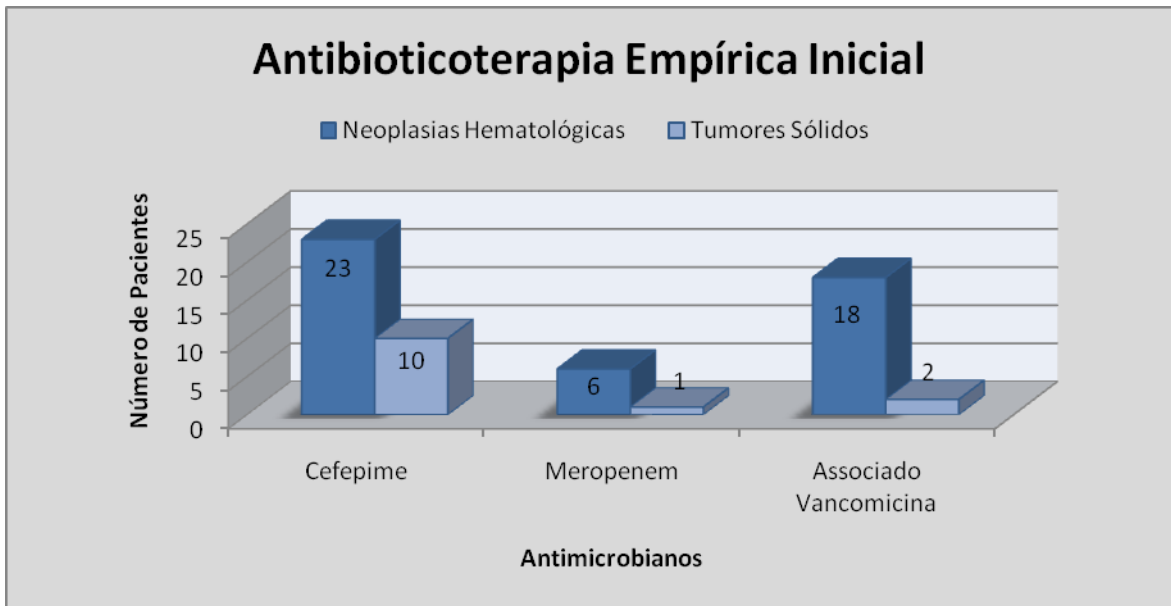


FIGURA 9 – Antibioticoterapia empírica inicial utilizada nos pacientes na admissão hospitalar.
Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

A associação de vancomicina no esquema inicial, foi necessária em 2 pacientes (15%) no grupo de tumores sólidos. E no grupo de neoplasias hematológicas foi associado glicopéptido no esquema inicial em 18 pacientes (62%) (FIGURA 9).

A falha terapêutica ao esquema antimicrobiano inicial foi maior no grupo de neoplasias hematológicas, ocorrendo em 12 pacientes (41%) versus 4 pacientes (30%).

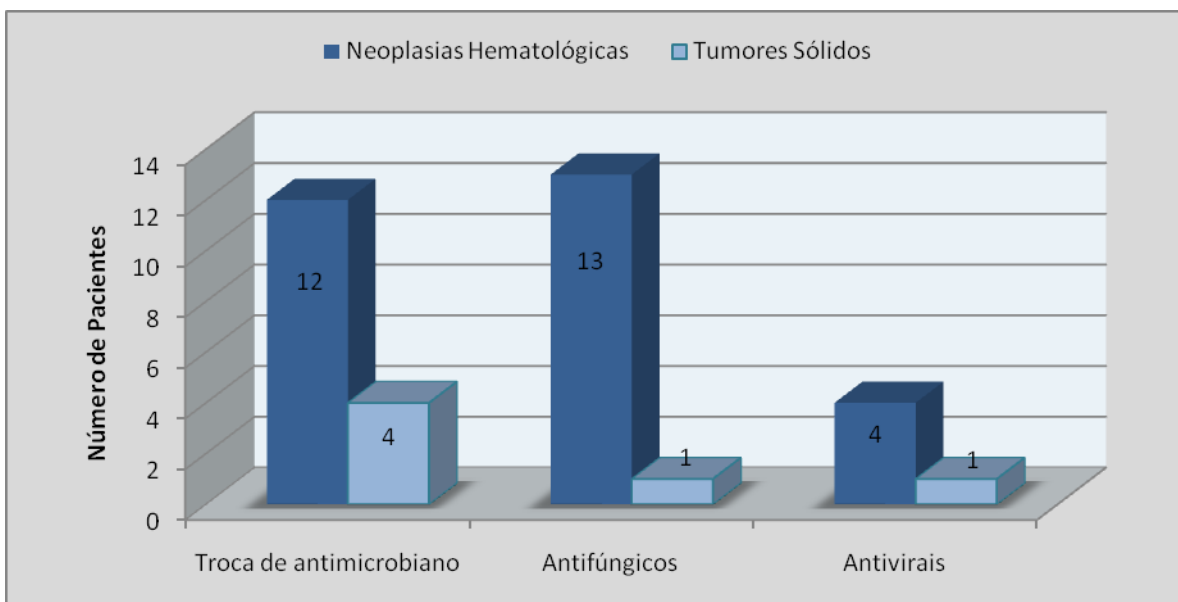


FIGURA 10 – Número de pacientes que necessitaram de outros esquemas quimioterápicos.
Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

Indicou-se tratamento antifúngico em 13 pacientes (45%) do grupo de neoplasias hematológicas, com duração média de 9,3 dias (5 – 14 dias). Os motivos para esta indicação foram febre persistente, aumento dos níveis da PCR e/ou suspeita de esofagite fúngica.

O uso do antiviral foi utilizado somente nos pacientes com neoplasias hematológicas, em um número de 4 pacientes (13,5%), devido quadro de gengivoestomatite herpética e/ou mucosite severa.

O tempo médio de antibioticoterapia foi maior no grupo de neoplasias hematológicas (12,7 dias *versus* 7,2 dias) (FIGURA 11).

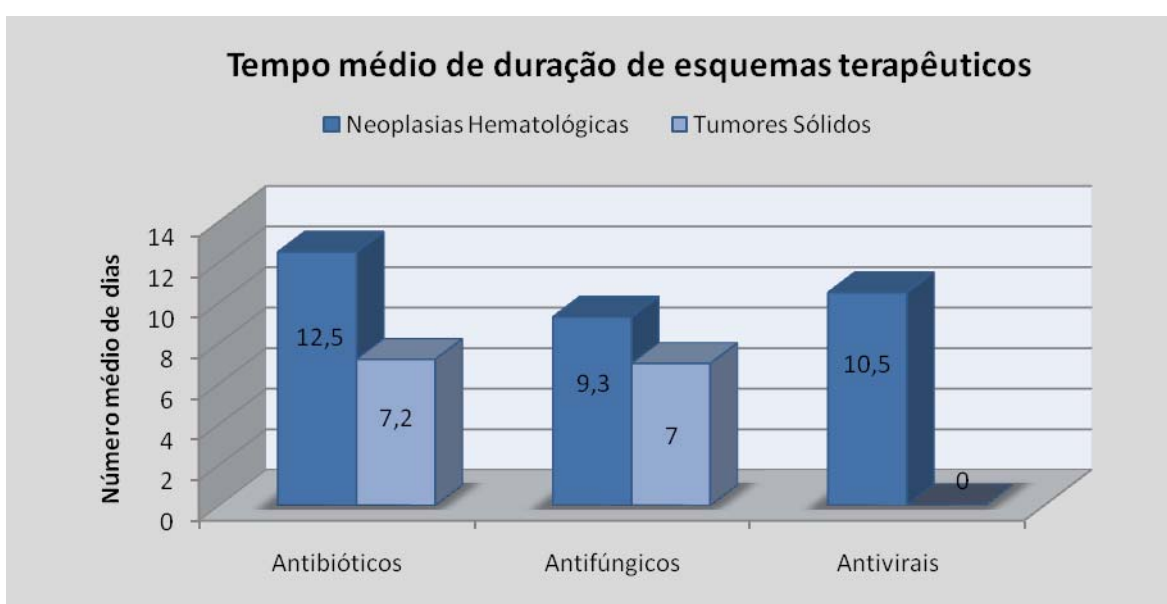


FIGURA 11 – Tempo médio de duração dos esquemas terapêuticos utilizados durante o período de neutropenia febril.

Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

Os episódios de neutropenia febril, no grupo de neoplasias hematológicas e de tumores sólidos, foram classificados ao término da internação hospitalar como febre de origem indeterminada, foco clínico identificado ou episódios com infecção microbiológica identificada, correspondendo 65,5%/84,5%, 31%/15,5% e 3,5%/0%, respectivamente (TABELA 3).

Durante o período de estudo somente uma paciente evoluiu para o óbito. Sendo a paciente portadora de LLA, catalogada pela equipe de oncologia pediátrica, como mortalidade relacionada à recidiva da doença e não ao quadro infeccioso invasivo.

TABELA 3 – Características dos 42 pacientes em relação à classificação e evolução dos episódios de neutropenia febril.

Episódios de NF	Neoplasias Hematológicas	Tumores Sólidos
Classificação dos Episódios		
FOI	19 (65,5%)	11 (84,5%)
Foco Clínico	8 (27,5%)	2 (15,5%)
Foco Microbiológico	2 (7%)	0
Evolução dos Episódios		
Resolução	28 (96,5%)	13 (100%)
Óbito	1 (3,5%)	0

NF: neutropenia febril; FOI: febre de origem indeterminada.

Fonte: Ficha do protocolo de pesquisa.

5. DISCUSSÃO

As crianças com desordens oncológicas apresentam alto risco para infecção bacteriana invasiva, sepse, choque séptico e falência de múltiplos órgãos⁴.

Aproximadamente 60% das crianças admitidas com neutropenia febril tem alto risco para infecção bacteriana invasiva, e essas crianças tem 25% de chance para desenvolver sepse severa⁶. Assim sendo, a neutropenia febril apresenta-se com frequência já com sinais de repercussão hemodinâmica do quadro infeccioso e caracteriza uma urgência médica pelos riscos de disseminação e choque séptico refratário⁶.

A maioria dos pacientes era portador de algum tipo de neoplasia hematológica (69%). Segundo Santolaya et al.¹⁷(em 2006) um episódio de neutropenia em paciente com leucemia aguda em atividade/indução deve ser considerado um importante fator de risco infeccioso.

Somente dois pacientes necessitaram de cuidados intensivos em algum momento do tratamento. No estudo de West e cols.²⁹(em 2004) somente 11,9% dos pacientes pediátricos neutropênicos febris necessitaram ser monitorados na Unidade de Terapia Intensiva em algum momento do episódio infeccioso²⁹.

Crianças admitidas por insuficiência respiratória em vigência de tratamento quimioterápico apresentam uma mortalidade mais elevada que crianças admitidas por outras causas²⁸.

A presença de bactérias ou fungos no sangue implica em modificações da duração e do tratamento antimicrobiano. No nosso estudo somente em dois episódios de neutropenia febril foram identificados agente infeccioso em cultura de sangue. O índice de positividade das culturas é baixo, uma vez que na maior parte dos eventos de neutropenia febril, há dificuldade no isolamento dos patógenos^{30,31}.

Fundamenta-se a importância de se obter culturas de sangue e de outros líquidos orgânicos habitualmente estéreis a fim de se obter a etiologia do processo infeccioso e desta forma racionalizar o tratamento antimicrobiano³².

Mais de 80% das infecções, em pacientes imunocomprometidos, são adquiridas da microbiota colonizadora do próprio paciente, que é rapidamente substituída pela microbiota hospitalar, após a internação²⁰.

Hughes et al.¹³(em 2002) descreve como principal causa de infecção durante a neutropenia febril os gram negativos, que atingem a corrente sanguínea pelo clássico mecanismo de translocação bacteriana, os gram positivos, cujo aumento de incidência tem decorrido do progressivo uso de dispositivos invasivos, especialmente os cateteres

de longa permanência de antimicrobianos de amplo espectro¹³. Conforme aumentam os dias de internação, aumenta o número de infecções causadas por bactérias gram-negativas.

Na nossa casuística o foco clínico identificado, pneumonia, foi encontrado em menos de 10% dos casos. Cerca de 60% das pneumonias nosocomiais são causadas por patógenos aeróbicos gram-negativos e, dentre eles, os mais frequentes são *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*. A pneumonia polimicrobiana ocorre em cerca de 20-25% dos casos, e os fungos, em cerca de 11% dos pacientes em ventilação pulmonar mecânica. Os agentes causadores de pneumonia atípicas como *Legionella sp.*, *Clamidia sp.*, *Micoplasma sp.* são pouco frequentes⁸. Tomografia de Tórax de alta resolução revela pneumonia em mais da metade dos pacientes neutropênicos, com achados normais à radiografia de tórax³³. Estudos descrevem altas taxas de infecções virais em pacientes com neoplasias hematológicas e sintomas respiratórios: 37% em crianças e 18-48% em adultos³⁴.

O percentual de coleta de culturas foi menor que o esperado. Da mesma forma, poderia esperar-se que o índice de positividade das hemoculturas fosse maior. Entretanto, como observado também em outros estudos, nos casos de neutropenia febril, pode ser difícil isolar o agente patogênico

Na nossa casuística os agentes isolados foram *Eschericia coli* sensível a cefepime e *Staphylococcus coagulase negativo* sensível a vancomicina. Talvez a explicação para o baixo índice de positividade das culturas coletas na nossa casuística pode ser relacionada à quantidade de sangue coletado, a omissão da coleta em alguns pacientes, coleta de sangue após o início do esquema antimicrobiano.

Os agentes fúngicos chegam a ser responsáveis por 30 a 40% dos agentes infecciosos documentados após o quinto dia de neutropenia. Os mais comumente envolvidos são *Candida albicans* e *Aspergillus ssp.* Entretanto, crescente aumento de espécies não-*albicans* de cândida tem sido documentados²⁸. No grupo de neoplasias hematológicas 45% dos pacientes utilizaram antifúngicos durante o período de neutropenia febril.

Não existem provas diagnósticas suficientemente rápidas, sensíveis ou específicas para identificar ou excluir a causa microbiana da febre³⁵.

A antibioticoterapia empírica deve ser iniciada prontamente, instituindo-se tratamento com drogas bactericidas, de largo espectro, doses terapêuticas máximas³³.

A Infectious Diseases Society of America (IDSA) classifica os pacientes em baixo ou alto risco, antes de sugerir os agentes antimicrobianos a serem introduzidos empiricamente. Para pacientes de baixo risco, a terapêutica empírica pode ser oral, desde que inclua drogas com ação contra membros da família *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* e *Streptococcus* do grupo B. Uma combinação satisfatória para este espectro é a de uma quinolona com ação antipseudomonas, como a ciprofloxacina, e um beta-lactâmico, como a amoxicilina/clavulanato, ambos com apresentação oral, sendo que, no caso da quinolona, devem-se considerar as restrições para faixas etárias muito precoces^{6,13}. Porém no nosso serviço todas as crianças são tratadas sob regime hospitalar com terapia intravenosa. Se optando por uso de terapia intravenosa, os pacientes de baixo risco podem ser tratados com uma cefalosporina de quarta geração (cefepime), uma penicilina com ação antipseudomonas (piperacilina/tazobactam) ou até um carbapenêmico (imipenem ou meropenem), dependendo da flora microbiológica à qual o paciente está exposto^{6,12}.

Nos pacientes de alto risco, a terapia oral não é recomendada, mas as demais recomendações são superponíveis. Em todos os grupos de pacientes, a associação de aminoglicosídeo empiricamente não demonstrou melhora na sobrevida e, sabidamente, aumenta a toxicidade, por isso deve ser evitada^{6,13}. Esta associação somente é recomendada se o esquema inicial for ceftazidima.

Em nosso serviço, quando não há indicação de vancomicina, adotamos como monoterapia uma cefalosporina de 4ª geração, cefepime, na dose 50 mg/kg/dose, 3x/dia. Alternativamente pode ser empregado um carbapenem, porém existe a preocupação de emergência de cepas resistentes.

As vantagens dos esquemas com duas drogas são potencial efeito sinérgico mínima emergência de resistência durante o tratamento, e as desvantagens são o aumento da toxicidade (nefrológica, otológica e alterações eletrolíticas)^{13,35}.

O dilema a respeito do uso da vancomicina ou teicoplanina no esquema inicial de antibióticos para o tratamento dos neutropênicos febris se deve ao aumento das infecções causadas por bactérias gram positivas que resistentes a oxacilina³⁵.

A associação de vancomicina no esquema inicial foi necessária em 15% dos pacientes no grupo de tumores sólidos, devido quadro clínico compatível com infecções em tegumento. E no grupo de neoplasias hematológicas foi associado glicopeptídeo no esquema inicial em 62%, sendo que em 16,5% as indicações foram clínicas, devido quadro de infecção tegumentar, e em 83,5% dos pacientes devido ao uso de altas doses

de quimioterapia. A taxa de introdução da vancomicina em outras séries são 26%, 28% e 31%^{36,37,38}.

As recomendações atuais não recomendam incluir um glicopeptídeo no esquema inicial, excetuando algumas indicações específicas^{18,32,35,39,40}:

1. Pacientes com evidências claras de infecção relacionada à cateter;
2. Mucosite severa devida à quimioterapia intensa (ex: altas doses de citarabina);
3. Conhecida colonização por pneumococo penicilino ou cefalosporino resistente ou *S. aureus* meticilino-resistente;
4. Cultivos para bactérias gram positivas antes de se conhecer a sensibilidade antibiótica;
5. Hipotensão ou instabilidade hemodinâmica;
6. Infecção de pele clinicamente detectada.

Se não se conhece a necessidade de seu uso, deveria ser suspensa depois de 48 – 72 horas.

A teicoplanina tem sido estudada como alternativa a vancomicina em diferentes estudos com resultados clínicos similares aos da vancomicina³².

Este estudo evidencia a eficácia do esquema empírico inicial em crianças com neutropenia febril em 70% dos episódios nos pacientes portadores de tumores sólidos e de 59% nos pacientes com neoplasias hematológicas. Estes resultados são concordantes com a literatura mundial.

Nas infecções relacionadas a cateteres em pacientes com câncer e neutropenia febril, pode frequentemente ser tratadas sem a remoção do cateter, com exceção de certas infecções bacterianas, como *Bacillus spp*, infecções fúngicas, como *Candidas species*. Igualmente, os cateteres devem ser removidos em pacientes com infecção do túnel, seja por bactérias, fungos ou micobactérias^{35,41,42}.

A incidência de febre de origem indeterminada varia de instituição para outra: 65,5% - 84,5% na nossa casuística, e 19% - 58%²⁸. Entretanto, o que explica a alta incidência de casos de FOI no estudo, foi a baixa positividade das culturas.

Fisher et al.⁴³(em 2005) relata um taxa de mortalidade dos pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva de 17%, discordante com a do nosso estudo que foi de 3,5%. Porém, no estudo de Fisher et al, só foram inclusos pacientes internados em UTI.

6. CONCLUSÕES

Há mais de duas décadas a neutropenia febril tem sido tratada como urgência médica, tendo em vista o elevado índice de morbidade e mortalidade associado a esta situação clínica.

A antibioticoterapia empírica precoce de amplo espectro tem sido rotina nestes casos e geralmente os pacientes são tratados em regime de internação hospitalar.

Durante o período de neutropenia febril o paciente é submetido, com frequência, a ampla investigação laboratorial e por imagem, na tentativa de se identificar o patógeno causador do quadro infeccioso assim como o possível sítio da infecção. Esta conduta é correta; entretanto, nem todos os pacientes apresentam os mesmos riscos de complicação durante o período de neutropenia febril.

O fator mais importante que corrobora o prognóstico reservado da neutropenia febril é o grau e a duração da neutropenia.

Os pacientes de maior risco de complicações infecciosas são aqueles portadores de neoplasias hematológicas devido à neutropenia prolongada, associada à elevada toxicidade do tratamento quimioterápico. Por outro lado, pacientes portadores de tumores sólidos, com algumas exceções, apresentam neutropenia com duração inferior ou igual a sete a dez dias e, conseqüentemente, menor risco.

Com os avanços nos tratamentos oncológicos, há uma grande necessidade de estudarmos melhor a evolução desses pacientes e buscarmos opções terapêuticas eficazes para as complicações da neutropenia febril.

Sendo assim o cuidado da criança neutropênica febril, além do onco-hematologista, envolve o pediatra geral, infectologistas e intensivistas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haslam DB. Managing the child with fever and neutropenia in an era of increasing microbial resistance. *J. Pediatr.* 2002;140:5-7.
2. Pizzo PA, Walsh TL, Freifeld AG. Infectious complications in Pediatric cancer patients. In: Pizzo PA. *Principles and practice of Pediatric Oncology*. 4ªed. Philadelphia – USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2002;41: 1239-83.
3. Gurney JG, Bondy ML. Epidemiologia do câncer da infância e da Adolescência. In: Nelson, *Tratado de Pediatria*. 17ª ed. Rio de Janeiro – RJ: Elsevier. 2005; 483:1783–85.
4. Tubergen DG, Bleyer A. Leucemias. In: Nelson, *Tratado de Pediatria*. 17ª ed. Rio de Janeiro – RJ: Elsevier. 2005; 487:1798–1803.
5. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)*. 1982;61:153–165.
6. Mendes AV, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2007; 83(2 Suppl):S54-63.
7. Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Anderson BS. Prognostic indicators of blood and marrow transplant patients admitted to the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;158:876-84.
8. Petrilli AS, Carvalho WB, Lee JH. Granulocitopenia Febril. In: *Cuidados Intensivos no Paciente Oncológico Pediátrico*. 1ªed. São Paulo-SP: Atheneu, 2004;3:45-62.
9. Petrilli AS, Melaragno R, Barros KVT et al. Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:916–921.
10. Alves E. Febre na criança hematológica. *Anais do 59º Curso Nestlé de atualização em Pediatria*. Rio de Janeiro, RJ. 2002;239-44.
11. Ariffin H, Arasu A, Mahfuzah M, Ariffin WA, Chan LL, Lin HP. Single-daily ceftriaxone plus amikacin versus thrice-daily ceftazidime plus amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Child Health* 2001;37:38–43.
12. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events, v3.0. Available at: <http://www.cstep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. Accessed March 13, 2009.
13. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GE et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 730-51.

14. Maschmeyer G, Ostermann H, Wendt S, Richter G. Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann. Hematol.* 2003;82(Suppl 2):S105-17.
15. Rackoff W, Gonin R, Robinson C, Kreissman S, Breitfeld P. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14:919-24.
16. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low - risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J. Clin. Oncol.* 2000;18:1012-9.
17. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman AM, Morales R, et al. Consenso manejo racional del paciente com câncer, neutropenia y fiebre. *Rev. Chilena Infectol.* 2005;22 (Suppl 2):S79-S113.
18. Santolaya, M.E. et al. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños com câncer. Comité de Infectología, Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA). *Rev Chil Infect.* 2004; 21(3): 213-222.
19. Lyman GH. Risks and Consequences of Chemotherapy-Induced Neutropenia. In: *Clinical Cornerstone, NEUTROPENIA: OVERVIEW AND CURRENT THERAPIES.* 2006; 8(5):12-8.
20. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol.* 2001; 19:3415–21.
21. Ariffin H, Navaratnam P, Lin HP. Surveillance study of bacteraemic episodes in febrile neutropenic children. *Int J Clin Pract.* 2002;56:237–40.
22. Danilatou V, Mantadakis E, Galanakis E, Christidou A, Stiakaki E, Kalmanti M. Three cases of viridans group streptococcal bacteremia in children with febrile neutropenia and literature review. *Scand. J. Infect. Dis.* 2003;35:873-6.
23. Jackson MA, Swanson DS. Infectious complications in the neutropenic patient. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2000;11:90-6.
24. Garnica M, Nucci M. Epidemiology, treatment and prophylaxis of infections in chronic lymphocytic leukemia. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2005; 27:290-300.
25. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, Grady ON, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32:1249-72.

26. Former BV, Schwartzberg L, Tauer K, et al. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on quality of life: A prospective pilot investigation. *Support Care Cancer*. 2005;13:522-528.
27. Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood*. 2000;95(4):1195-8.
28. Rondinelli, P. Tratamento antimicrobiano em crianças com câncer durante a quimioterapia: revisão de 830 episódios de neutropenia febril. *Rev da AMRIGS*. 2007;51(3):163-168.
29. West DC, Marcin JP, Mawins R, Nagle A. Children with cancer, fever and treatment induced neutropenia: risk factor associated with illness requiring the administration of critical care therapies. *Pediatr Emerg Care*. 2004; 20(2):79-84.
30. Dubey AP, Singhal D, Prakash SK. Febrile episodes in childhood malignancies. *Indian. Pediatr*. 2002;39:952-7.
31. Gaytan MJ, Mateos GE, Sanchez CE, et al. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch. Med. Res*. 2000;31:388-92.
32. Muñoz, E. et al. Tratamiento antimicrobiano em niños com neutropenia febril de alto riesgo. *Rev Chil Pediatr*, 2008;79(4):381-387.
33. Souza DLCF, Rego EM. Tratamento das infecções em pacientes com pancitopenia secundária a tratamento citorrredutor. *Medicina, Riberão Preto*. 2003;36:446-452.
34. Targer MF et al. Infecciones por virus respiratórios en niños con leukemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: Estudio prospective. *Rev Chil Infect*, 2006;23(2):118-123.
35. Alvarez, G.D. Guía para el tratamiento del paciente com neutropenia febril. *Arch Pediatr Urug*, 2009;80(1):37-41.
36. De PaBE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacilin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. *Ann Int. med*. 1994; 120:834-844.
37. Sanders JW, Powe Nr. Moore RD. Ceftazidine monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *J. Infec. Dis.*; 164(5):907-916, 1991.
38. Jaramillo Arango, C.; Valencia Montoya, I.; Aristizábal Gil, M.; , .. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico. *Iatreia, Norteamérica*, 2009; 22(2): 09-10.

39. Marti, F.M. et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology*, 2009;20(4):166-169.
40. Bayonas, A.C. et al. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. *Oncología*, 2006; 29(5): 206-218.
41. Arnello L Marcela, Quintana B Juan A, Barraza C Pamela. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. *Rev. chil. infectol.* 2007;24(1):27-32.
42. Carmona Bayonas A., Herrero Martínez J. A., Martínez García J., Marín Vera M., Heras González M. De las, Navarrete Montoya A.. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. *Revisión crítica. Oncología.* 2006;29(5):34-46.
43. Fiser TG, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF. Outcome of severe sepsis in oncology patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:531-6.

8. ANEXOS

ANEXO 1:

PROTOCOLO DE PESQUISA

PACIENTE:

IDADE: _____ SEXO: () masculino () feminino

REGISTRO: _____

GRAU DE NUTRIÇÃO:

DIAGNÓSTICO NEOPLÁSICO

(Histopatológico): _____

QUIMIOTERAPIA: _____ INTERVALO PÓS-

QUIMIOTERAPIA E O INÍCIO DO EPISÓDIO FEBRIL:

NEUTROPENIA: () < 100 cel/mm³ () entre 100 e 500 cel/mm³ () entre 500 e 1000

TEMPO DE DURAÇÃO DA NEUTROPENIA:

INÍCIO DA FEBRE: _____ TEMPO DE DURAÇÃO:

QUIMIOTERÁPICOS	INÍCIO	TÉRMINO	DURAÇÃO

CULTURAS:

MATERIAL	DATA	RESULTADO

LOCAL

DA

INFECÇÃO:

CATETER E SONDAS:

TIPO	INÍCIO	TÉRMINO	DURAÇÃO

EXAMES RADIOLÓGICOS

EXAME	DATA	RESULTADO

COMPLICAÇÕES:

NECESSIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: () SIM () NÃO

DURAÇÃO: _____

EVOLUÇÃO: () MELHORA () ÓBITO

SENSIBILIDADE ANTIMICROBIANA (ANTIBIOGRAMA):

Agente isolado: _____

Data: _____

Amostra: _____

Sensibilidade:

EXAMES SOROLÓGICOS

EXAME	DATA	RESULTADO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS- Admissão			
Tamanho do fígado – Início:	cm	Término:	cm
Tamanho do baço – Início:	cm	Término:	m
Nutrição:	<input type="checkbox"/> 91 – 100%	<input type="checkbox"/> 76 – 90%	<input type="checkbox"/> 61 – 75% <input type="checkbox"/> inferior a 60% (peso/idade (%))
Sinais presentes:	<input type="checkbox"/> palidez	<input type="checkbox"/> icterícia	<input type="checkbox"/> hemorragias <input type="checkbox"/> febre
	<input type="checkbox"/> toxemia	<input type="checkbox"/> edema	<input type="checkbox"/> taquipnéia
	<input type="checkbox"/> apatia	<input type="checkbox"/> emagrecimento	<input type="checkbox"/> petéquias ou equimoses
Sintomas: <input type="checkbox"/> desconforto abdominal <input type="checkbox"/> diarreia <input type="checkbox"/> vômitos <input type="checkbox"/> dispnéia <input type="checkbox"/> tosse			
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS – 48 horas(2 dia)			
Nutrição:	<input type="checkbox"/> 91 – 100%	<input type="checkbox"/> 76 – 90%	<input type="checkbox"/> 61 – 75% <input type="checkbox"/> inferior a 60% (peso/idade (%))
Sinais presentes:	<input type="checkbox"/> palidez	<input type="checkbox"/> icterícia	<input type="checkbox"/> hemorragias <input type="checkbox"/> febre
	<input type="checkbox"/> toxemia	<input type="checkbox"/> edema	<input type="checkbox"/> taquipnéia
	<input type="checkbox"/> apatia	<input type="checkbox"/> emagrecimento	<input type="checkbox"/> petéquias ou equimoses
Sintomas <input type="checkbox"/> desconforto abdominal <input type="checkbox"/> diarreia <input type="checkbox"/> vômitos <input type="checkbox"/> dispnéia <input type="checkbox"/> tosse			
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS – (4 dia)			
Nutrição:	<input type="checkbox"/> 91 – 100%	<input type="checkbox"/> 76 – 90%	<input type="checkbox"/> 61 – 75% <input type="checkbox"/> inferior a 60% (peso/idade (%))
Sinais presentes:	<input type="checkbox"/> palidez	<input type="checkbox"/> icterícia	<input type="checkbox"/> hemorragias <input type="checkbox"/> febre
	<input type="checkbox"/> toxemia	<input type="checkbox"/> edema	<input type="checkbox"/> taquipnéia
	<input type="checkbox"/> apatia	<input type="checkbox"/> emagrecimento	<input type="checkbox"/> petéquias ou equimoses
Sintomas <input type="checkbox"/> desconforto abdominal <input type="checkbox"/> diarreia <input type="checkbox"/> vômitos <input type="checkbox"/> dispnéia <input type="checkbox"/> tosse			
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS – 1ª semana			
Nutrição:	<input type="checkbox"/> 91 – 100%	<input type="checkbox"/> 76 – 90%	<input type="checkbox"/> 61 – 75% <input type="checkbox"/> inferior a 60% (peso/idade (%))
Sinais presentes:	<input type="checkbox"/> palidez	<input type="checkbox"/> icterícia	<input type="checkbox"/> hemorragias <input type="checkbox"/> febre
	<input type="checkbox"/> toxemia	<input type="checkbox"/> edema	<input type="checkbox"/> taquipnéia
	<input type="checkbox"/> apatia	<input type="checkbox"/> emagrecimento	<input type="checkbox"/> petéquias ou equimoses
Sintomas <input type="checkbox"/> desconforto abdominal <input type="checkbox"/> diarreia <input type="checkbox"/> vômitos <input type="checkbox"/> dispnéia <input type="checkbox"/> tosse			
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS – 2ª semana			
Nutrição:	<input type="checkbox"/> 91 – 100%	<input type="checkbox"/> 76 – 90%	<input type="checkbox"/> 61 – 75% <input type="checkbox"/> inferior a 60% (peso/idade (%))
Sinais presentes:	<input type="checkbox"/> palidez	<input type="checkbox"/> icterícia	<input type="checkbox"/> hemorragias <input type="checkbox"/> febre
	<input type="checkbox"/> toxemia	<input type="checkbox"/> edema	<input type="checkbox"/> taquipnéia
	<input type="checkbox"/> apatia	<input type="checkbox"/> emagrecimento	<input type="checkbox"/> petéquias ou equimoses
Sintomas <input type="checkbox"/> desconforto abdominal <input type="checkbox"/> diarreia <input type="checkbox"/> vômitos <input type="checkbox"/> dispnéia <input type="checkbox"/> tosse			
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS – 3ª semana			
Nutrição:	<input type="checkbox"/> 91 – 100%	<input type="checkbox"/> 76 – 90%	<input type="checkbox"/> 61 – 75% <input type="checkbox"/> inferior a 60% (peso/idade (%))
Sinais presentes:	<input type="checkbox"/> palidez	<input type="checkbox"/> icterícia	<input type="checkbox"/> hemorragias <input type="checkbox"/> febre
	<input type="checkbox"/> toxemia	<input type="checkbox"/> edema	<input type="checkbox"/> taquipnéia
	<input type="checkbox"/> apatia	<input type="checkbox"/> emagrecimento	<input type="checkbox"/> petéquias ou equimoses
Sintomas <input type="checkbox"/> desconforto abdominal <input type="checkbox"/> diarreia <input type="checkbox"/> vômitos <input type="checkbox"/> dispnéia <input type="checkbox"/> tosse			

EXAMES:

EXAMES/DATA							
HEMOGLOBINA							
HEMATÓCRITO							
LEUCÓCITOS							
Segmentados							
Bastões							
Linfócitos							
Monócitos							
Eosinófilos							
Basófilos							
PLAQUETAS							
VHS							
Proteína C reativa							
TGO							
TGP							
URÉIA							
CREATININA							
Desidrogenase láctica							
Bilirrubinas totais							
Bilirrubina direta							
Bilirrubina indireta							
ALBUMINA							
GLOBULINAS							

ANEXO 2:



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER Nº 163/2007

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 119/07 – ESTUDO CLÍNICO – EPIDEMIOLÓGICO
DA NEUTROPENIA FEBRIL EM CRIANÇAS COM NEOPLASIAS

Instituição Pesquisada: HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial),
Ciências da Saúde;

Validade do Parecer: 19/09/2009

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 19 de setembro de 2007.

Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

ANEXO 3:

PROJETO DE PESQUISA: Estudo clínico-epidemiológico dos episódios de neutropenia febril em crianças com neoplasias

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Responsáveis:

Dr. Jefferson A. P. Pinheiro

Dr. Diogo Botelho de Sousa Neas Pedroso

**Unidade de Onco-Hematologia Pediátrica – HBDF – 7º andar
Hospital de Apoio de Brasília**

Propósito do Estudo: Você foi solicitado a participar de um estudo que tem a finalidade de pesquisar e analisar os fatores que influenciam na evolução das crianças em tratamento de neoplasias malignas neste hospital.

Durante o estudo nenhum medicamento ou vacina adicional será administrado na sua pessoa, além daqueles comumente administrados no tratamento das neoplasias. Sua participação é de permitir a utilização das informações contidas no seu prontuário. Esses dados serão analisados com auxílio do computador.

Riscos ou desconforto: Nenhum risco ou desconforto para a sua saúde está relacionado com o estudo que será realizado. Não será adicionado nenhum procedimento novo aos que já são habitualmente realizados pela Equipe de Onco-Hematologia Pediátrica do HBDF.

Benefícios: Sua participação poderá beneficiá-lo diretamente ou não, mas com certeza ajudará nas informações para o melhor conhecimento da evolução dos pacientes pediátricos com neoplasias melhorando a assistência prestada.

Custos: Você não pagará nada para participar deste estudo.

Confidencialidade: As informações e resultados obtidos no estudo destinam-se à aplicação de cunho científico, razão pela qual todas as normas de sigilo profissional médico são aplicadas em seu caso e à sua pessoa.

Participação voluntária / retirada do estudo: Sua participação nesse estudo é de livre e espontânea vontade, e você pode a qualquer momento se recusar a participar, ou se retirar do estudo, sem que isso prejudique ou interfira no atendimento ou benefício que recebe na Unidade de Onco-Hematologia Pediátrica do HBDF.

Telefone pesquisador : 8134-6044/ Telefone Comitê de Ética em Pesquisa CEP/SES: 33254955.

Declaração de Consentimento:

Eu, _____, declaro ter lido ou escutado todas as informações contidas neste documento cuja cópia fica em meu poder. Declaro que estou de acordo em participar do estudo que me foi apresentado.

Brasília, ____ / _____ / _____.

Assinatura ou impressão datiloscópica do próprio paciente ou responsável

Nome – Testemunha

Assinatura - Testemunha

Nome – Pesquisador

Assinatura - Pesquisador