

Artigo de Revisão

Manejo de neutropenia febril em pacientes onco-hematológicos pediátricos: uma revisão sistemática

Febrile neutropenia management in pediatric onco-hematologic patients: a systematic review

Manejo de la neutropenia febril en paciente oncohematológico pediátrico: una revisión sistemática

Tatiane Bertella¹ORCID0000-0003-3323-5677
Siomara Regina Hahn¹ ORCID0000-0002-1358-6659

¹Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.

Submetido: 10/12/2019

Aceito:23/08/2020

Email: tatiane_bertella@hotmail.com

Endereço: Av. Brasil Leste, 285 - São José, Passo Fundo - RS, 99052-900, Passo Fundo, Brasil

RESUMO

Justificativa e Objetivos: os casos de câncer vêm aumentando gradativamente, sendo que a maioria dos tratamentos ainda causam diversas reações adversas, como a mielossupressão. Quando ocorre o declínio de neutrófilos, pode ser desencadeado o quadro de neutropenia febril (NF), considerada uma emergência oncológica, deixando o paciente suscetível a infecções. Por isso, é necessário determinar qual o melhor tratamento, buscando reduzir o risco de complicações. O objetivo desta revisão é identificar, na literatura, estudos clínicos randomizados que comparam diferentes tratamentos para NF em pacientes onco-hematológicos pediátricos. **Conteúdo:** foi realizada uma busca sistemática na base de dados PubMed por estudos clínicos randomizados, de 2009 a 2019, no idioma inglês, utilizando como palavras chaves: *Febrile Neutropenia, Pediatric e Therapeutics*. Foram encontrados 233 artigos, sendo sete selecionados para a revisão. O antimicrobiano mais descrito para tratamento de NF foi piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ), e o uso deste se justifica por seu espectro de ação abranger os microrganismos mais frequentes em pacientes com NF. A possibilidade de uso de antimicrobianos via oral pode ser uma alternativa e deve ser analisada. A descrição dos critérios de classificação de risco é imprescindível para guiar a terapia, e novas ferramentas, como o *stewardship*, agregam segurança no cuidado ao paciente. **Conclusão:** o antimicrobiano mais utilizado para tratar NF foi PIP/TAZ, e o estabelecimento de escores de classificação de risco padronizados em pacientes onco-hematológicos pediátricos é essencial para guiar as condutas clínicas no tratamento de NF.

Descritores: Neutropenia Febril; Pediatria; Terapêutica.

ABSTRACT

Background and Objectives: cancer cases are gradually increasing, and most treatments still cause several adverse reactions, such as myelosuppression. When neutrophils decline, febrile neutropenia (FN) can be triggered, considered an oncological emergency, leaving patients susceptible to infections. Therefore, it is necessary to determine the best treatment, seeking to reduce the risk of complications. The purpose of this review is to identify, in literature, randomized clinical studies that compare different treatments for FN in pediatric onco-hematological patients. **Content:** a systematic search was carried out on the PubMed database, for randomized clinical studies, from 2009 to 2019, in English, using “Febrile Neutropenia”, “Pediatric”, and “Therapeutics” as descriptors. A total of 233 articles were found, seven of which were selected for review. The most described antimicrobial for FN treatment was Piperacillin/Tazobactam (PIP/TAZ) and its use is justified by its spectrum of action to cover the most frequent microorganisms in patients with FN. The possibility of using oral antimicrobials may be an alternative and should be analyzed. The description of the risk classification criteria is essential to guide the therapy, and new tools, such as the stewardship, add safety to patient care. **Conclusion:** the most used antimicrobial to treat FN was PIP/TAZ, and the establishment of standardized risk classification scores in pediatric onco-hematological patients is essential to guide clinical management in FN treatment.

Keywords: Febrile Neutropenia; Pediatrics; Therapy.

RESUMEN

Justificación y objetivos: los casos de cáncer aumentan gradualmente y la mayoría de los tratamientos aún causan varias reacciones adversas, como la mielosupresión. Cuando ocurre la disminución de neutrófilos, se puede desencadenar la neutropenia febril (NF), considerada una emergencia oncológica, dejando al paciente susceptible a infecciones. Por lo tanto, es necesario determinar el mejor tratamiento, buscando reducir el riesgo de complicaciones. El objetivo de esta revisión es identificar en la literatura ensayos clínicos aleatorios que comparen diferentes tratamientos para la NF en pacientes oncohematológicos pediátricos. **Contenido:** se realizó una búsqueda sistemática de la base de datos PubMed para ensayos clínicos aleatorios, de 2009-2019, en inglés, utilizando como palabras clave: *Febrile Neutropenia*, *Pediatric* y *Therapeutics*. Encontramos 233 artículos, siete seleccionados para su revisión. El antimicorbio más descrito para el tratamiento de NF fue piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ) y su uso está justificado por su espectro de acción que abarca los microorganismos más comunes en pacientes con NF. La posibilidad de usar antimicrobianos orales puede ser una alternativa y debe considerarse. La descripción de los criterios de clasificación de riesgos es esencial para guiar la terapia, y las nuevas herramientas, como la administración, agregan seguridad a la atención al paciente. **Conclusiones:** el agente antimicrobiano más utilizado para tratar la NF fue PIP/TAZ, y el establecimiento de puntajes de clasificación de riesgo estandarizados en pacientes oncohematológicos pediátricos es esencial para guiar el manejo clínico en el tratamiento de la NF.

Palabras clave: Neutropenia Febril; Pediatría; Terapia.

INTRODUÇÃO

Estima-se que ocorrerão 420 mil casos novos de câncer no Brasil para o biênio 2018-2019, excluindo deste número o câncer de pele não melanoma. Considerando que o percentual mediano dos tumores infanto-juvenis observado é de 3%, é esperado que ocorrerão 12.500 casos novos de câncer em crianças e adolescentes (até os 19 anos). As regiões Sudeste e Nordeste são as que apresentariam maiores números, 5.300 e 2.900, respectivamente, seguidas pelas regiões Centro-Oeste (1.800), Sul (1.300) e Norte (1.200)¹.

Apesar dos avanços no tratamento do câncer, os principais medicamentos utilizados para o tratamento de neoplasias, hematológicas e tumores sólidos ainda causam inúmeras reações adversas. Uma das principais e que compete em grande risco ao paciente é a mielossupressão, caracterizada pela diminuição dos elementos do sistema imune, deixando o paciente exposto a várias infecções. Quando ocorre o declínio de neutrófilos, primeira linha de defesa contra alguns patógenos, pode desencadear o quadro de neutropenia febril (NF), considerada uma emergência oncológica.²

A gravidade da NF pode variar devido ao tipo e ciclo da terapia, tipo de câncer, sexo e condições clínicas do paciente. A incidência de NF nos Estados Unidos é estimada em 60.294 casos por ano, 7,83 casos a cada 1.000 pacientes com câncer e 43,3 casos a cada 1.000 pacientes com tumor hematológico. A epidemiologia da NF está relacionada com alguns fatores, podendo ser responsável por 50% das mortes em pacientes recebendo quimioterapia para tumores sólidos e 75% para leucemias. Em relação ao Brasil, não há dados gerais, contudo podemos utilizar como base os resultados de estudo realizado em um hospital no Nordeste brasileiro com crianças e adolescentes onco-hematológicas que, de 180 ocorrências, 87 eram NF, dando margem para os 74 casos de infecção relatados no estudo.²⁻⁴

Segundo o *guideline* publicado pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO), em 2016, a NF foi definida como sendo temperatura oral $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou duas medidas consecutivas $> 38,0^{\circ}\text{C}$ por 2h e contagem absoluta de neutrófilos (CAN) de 500 células/ mm^3 , ou uma expectativa de que diminua, ficando abaixo 500 células/ mm^3 .⁵ Quando a NF é detectada, é necessário o rápido início de antibióticos empíricos de amplo espectro, pois a permanência do paciente com NF pode levar ao atraso no tratamento, que, direta ou indiretamente, afeta a morbimortalidade.⁶

Pacientes com câncer possuem um risco maior de infecção não somente pelo tratamento quimioterápico que induz imunossupressão e neutropenia, mas também pela

hipogamaglobulinemia e perda das barreiras fisiológicas normais. Isso aumenta o risco de infecções por bactérias, vírus, fungos e parasitas, assim como complicações ou disseminações de patógenos comum da flora normal e infecções virais latentes.⁷

A identificação clínica de infecções pode contribuir para o diagnóstico em mais de 30% dos casos de NF e, assim, guiar o tratamento. Porém, uma parcela relevante (10-60%) de NF em pacientes é tratada devido à febre de origem desconhecida, sem elucidação do patógeno.⁸

O objetivo desta revisão é identificar, na literatura, ensaios clínicos randomizados que comparam diferentes tratamentos para NF em pacientes onco-hematológicos pediátricos.

MÉTODOS

A pergunta utilizada para nortear a pesquisa foi: qual a terapia mais empregada para tratar NF em pacientes onco-hematológicos pediátricos?

Trata-se de uma revisão de literatura realizada a partir da estratégia PICO, sendo a população constituída por pacientes pediátricos com tumores sólidos ou hematológicos que desenvolveram NF e que necessitaram de tratamento com antimicrobiano ou antifúngico, randomizadas para estudos que visavam comparar a eficácia de cada tratamento e, com isso, definir a melhor conduta para esta população.

A busca foi realizada, na literatura, por meio da combinação dos descritores *Febrile Neutropenia*, *Pediatric* e *Therapeutics*, empregando os operadores booleanos (*OR* e *AND*) e limitada ao idioma inglês. Esses critérios foram definidos após ter sido realizada uma busca por artigos em outras bases de dados, como Scielo e LILACS, nos idiomas português, inglês e espanhol, não encontrando estudos que se enquadravam nos critérios definidos, sendo assim optado por incluir apenas os artigos encontrados no PubMed.

Considerou-se como critérios de inclusão artigos publicados no período entre 2009 e 2019 e ensaio clínico randomizado com comparação de tratamentos para NF em pacientes onco-hematológicos pediátricos (idade máxima até 18 anos). Foi definido como critérios de exclusão artigos de revisão, *guidelines*, relatos de casos, população não pediátrica (maior de 18 anos), artigos duplicados, que abordavam a profilaxia de NF ou que não abordassem a comparação de tratamentos para NF. A busca foi limitada a pacientes onco-hematológicos pediátricos, pois as informações sobre tratamento e manejo

de NF nessa população são mais escassas, quando comparada com os pacientes adultos, não havendo um escore de classificação de risco padrão.

Após seleção dos artigos por dois revisores rastreados utilizando as palavras-chave, foi realizada a leitura dos títulos e dos resumos, focando na metodologia dos mesmos. Os dados dos artigos selecionados foram compilados e apresentados em forma de quadro, conforme os objetivos desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa na base de dados resultou no total em 233 artigos, que atendiam os descritores utilizados. Desses, após a leitura do resumo, foram excluídos 217. Um total de 16 artigos foram selecionados para a análise detalhada. Nove artigos foram excluídos por não abordarem a comparação entre os tratamentos para NF nos ensaios clínicos randomizados. Assim, sete artigos apresentavam as informações pertinentes ao objetivo da pesquisa para esta revisão, conforme descrito na Figura 1.

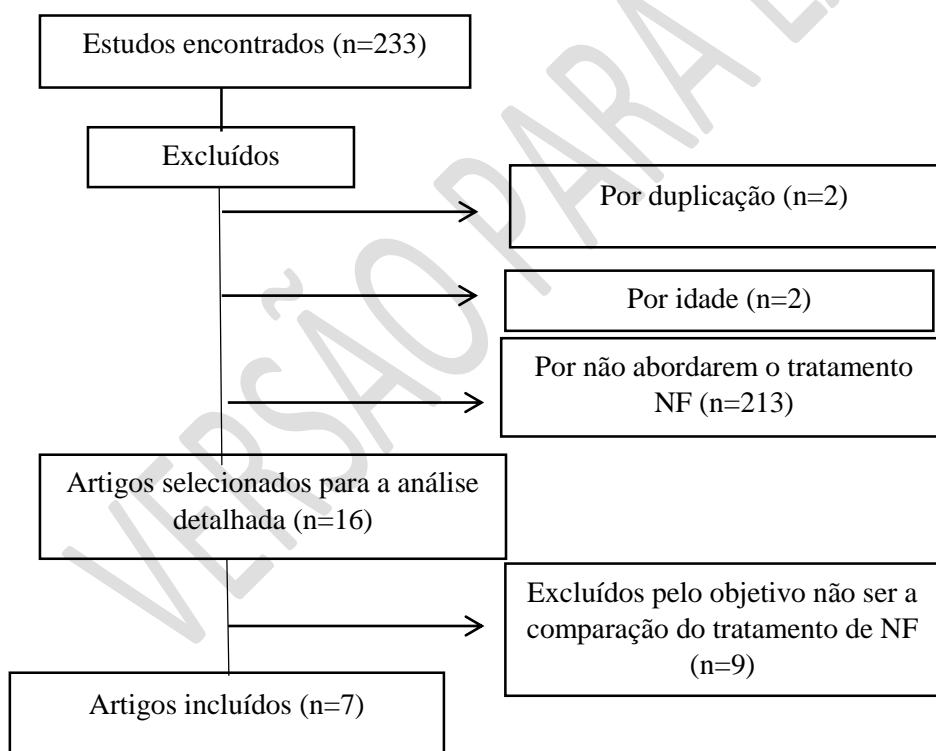


Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão

Dos sete artigos selecionados, cinco buscaram comparar esquemas de antimicrobianos, um esquema de antifúngicos e um tratamento de infecções virais.⁹⁻¹⁵ Na

prática clínica, a maioria das infecções que acometem pacientes com NF, são causadas por bactérias e devido a isso, os estudos buscam, principalmente, definir o melhor esquema antimicrobiano (ATB) a ser utilizado nesta situação clínica. Apenas um artigo utilizou diferente definição para NF, caracterizada pelo CAN de ≤ 1000 células/mm³, os demais utilizaram o critério da ESMO.¹⁰ O ATB mais frequente nos esquemas foi piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ) e amoxicilina/clavulanato (AMOX/CLAV).⁹⁻¹³ Apenas dois artigos descreveram os quimioterápicos utilizados no tratamento dos pacientes pediátricos onco-hematológicos.^{9,13} A neoplasia mais frequente nos casos de NF dos artigos avaliados foi leucemia linfóide aguda, com elevada prevalência das demais neoplasias hematológicas em comparação com tumores sólidos. Três artigos descreveram quais foram os critérios de classificação da NF, porém não foram os mesmos critérios.^{10,13-14} Houve comprovação de infecção nos sete artigos.⁹⁻¹⁵

A NF é uma condição clínica originada pela quimioterapia, que pode tornar o indivíduo suscetível a infecções. As características do paciente (idade, neoplasia, tratamento, tipo de infecção, *performance status*) precisam ser consideradas para a escolha da melhor terapia.

As infecções bacterianas são geralmente associadas à NF em pacientes onco-hematológicos, e a identificação do patógeno causador da infecção é importante para a escolha do ATB adequado. O uso de PIP/TAZ da forma empírica no manejo de pacientes com NF é explicado pelo seu espectro de ação, que engloba os microrganismos mais associados à NF em pacientes pediátricos (*Enterobacteriaceae* (30%) e *Staphylococcus coagulase negativa* (24%) *Pseudomonas aeruginosa* (5%)).^{16,17}

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos desfechos clínicos quando comparada à terapia com PIP/TAZ *versus* cefepime e fármacos rotineiramente utilizados em infecções bacterianas em pacientes neutropênicos. Todavia, foi observado aumento da mortalidade no grupo PIP/TAZ quando o paciente possui história prévia de tratamento com etoposide, quimioterápico utilizado em diversos protocolos de neoplasias infanto-juvenis. Isso reforça a importância de se conhecer o histórico do paciente e avaliar os medicamentos que utiliza para que a

Quadro 1. Distribuição dos artigos incluídos nesta revisão de literatura de acordo com a referência, tipo de estudo, descrição do estudo, neoplasia, quimioterápico, terapia utilizada, resultados e limitações, PubMed, 2009-2019

Referência	Tipo de estudo	Descrição do estudo	Neoplasia	Quimioterápico	Terapia utilizada	Resultado	Limitações
Aamir, M., et al, 2015, Índia. ⁹	Estudo clínico randomizado, prospectivo, <i>open-label</i> (n=40).	Pacientes com idade ≤18 anos, recebendo QT, que não receberam ATBs em 1 semana.	LLA (n=18), osteossarcoma (n=10), sarcoma de Ewing (n=4), LNH (n=4), LMA (n=4)	Antibióticos (36), alcaloides da vinca (26), análogos do ácido fólico (22), esteroides (18), agentes alquilantes (18), enzimas (18), epipodofilotoxinas (12), complexos da platina (10), análogos das pirimidinas (8)	Grupo 1: PIP/TAZ 100mg/Kg/dose 8h/8h EV; Grupo 2: CEF 50mg/Kg/dose 8h/8h EV	Taxa de sucesso: Grupo 1: 75%; Grupo 2: 80% Não houve diferença significativa entre os dois grupos (P=0.705). Índice de mortalidade dobrou no grupo PIP/TAZ quando o paciente utilizou etoposide.	Amostra pequena, esquemas devem ser avaliados em uma amostra maior.
Caselli, D. et al, 2012, Inglaterra. ¹⁴	Estudo clínico, randomizado, prospectivo, multicêntrico (n=110).	Pacientes com idade ≤18 anos, com neutropenia induzida pela QT ou HSCT, febre persistente após 96h mesmo após uso de ATB. Os pacientes foram separados em grupos de baixo ou alto risco, segundo critérios.	LLA (n=29), LMA (n=32), LMC (n=1), linfoma (n=13), tumor cerebral (n=15), outros tumores sólidos (n=19), anemia aplásica severa (n=1).	Não descrito.	Braço A: grupo controle (pacientes de baixo risco sem receber antifúngico); Braço B: 3mg/Kg/dia EV; Braço C 50mg/m ² /dia, com dose de ataque 70mg/m ² /dia. EV;	Pacientes classificados como alto risco: braço B: 88%, braço C: 83% (P=0,72). Pacientes classificados como baixo risco: braço A: 87,5%, braço B: 80%, braço C: 94,1% (P=0,41). Os três braços experimentais forneceram resposta completa (ou seja, sobrevivência), desaparecimento de febre e sem evidência de infecção fúngica.	Houve comprovação de infecção fúngica em apenas 9 dos 110 pacientes. Seria importante haver o isolamento do fungo maior amostra. Um dos braços poderia ser composto por antifúngico de menor espectro de ação, como o fluconazol, utilizado rotineiramente.
Gupta, A. et al, 2009, Índia. ¹³	Estudo prospectivo, randomizado, aberto (n=88).	Pacientes com idade entre 2 e 15 anos, com NF de baixo risco, que não requeriam hospitalização.	LLA (n=41)*, tumor neuroectodermico primitivo (n=26)*, rabdomyosarcoma (n=25)*, osteossarcoma (n=17)*, Outros (n=14)*. *Número de episódios.	Cis/adria: cisplatina, adriamicina (n=8); ICE: ifosfamida, carboplatina, etoposide (n=4); Ifos/adria: ifosfamida, adriamicina (n=4); Ifos/etop: ifosfamida, etoposide (n=21), VAC: vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida (n=25), VadrC: vincristina, adriamicina, ciclofosfamida (n=14), outros (n=6), indicados para LLA (n=41).	Grupo 1: OFL VO 7.5 mg/Kg 12/12h e AMOX/CLAV VO 12.5 mg/Kg 8h/8h; Grupo 2: CEF EV 75mg/Kg e AMK EV 15mg/Kg EV 1 vez ao dia.	Taxa de sucesso: Grupo 1: 90,32%; Grupo 2: 93,44%. Sem diferença estatística (P=0,56).	Pais aferiam a temperatura. Apesar de não haver diferença estatísticas entre os grupos, pela comodidade e menos procedimentos invasivos, poderia ser destacado o uso de terapia oral.

Legenda: PIP/TAZ: Piperacilina-Tazobactam; CEF: Cefepime; LLA: Leucemia Linfoide Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LMC: Leucemia Mieloide Crônica; LNH: Linfoma Não Hodgking; LH: Linfoma de Hodgking; Braço A: sem tratamento antifúngico; Braço B; Anfotericina B Lipossomal; Braço C: Caspofungina; QT: Quimioterapia; G-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos; NF: Neutropenia Febril; VO: Via Oral; EV.: Endovenoso; HSCT: Transplante de células tronco; CAZ: Ceftazidima; SBT/ABPC: Sulbactam/Ampicilina; AZT: Aztreonam; AMK: Amicacina; CS: Cefoprazona + Sulbactam; OFL: Ofloxacino; AMOX/CLAV: Amoxicilina + Clavulanato; CEF: Ceftriaxona; GEM: Gentamicina.

Referência	Tipo de estudo	Descrição do estudo	Neoplasia	Quimioterápico	Terapia utilizada	Resultado	Limitações
Santolaya, M.E. et al, 2017, Chile. ¹⁵	Estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico (n=176).	Pacientes com idade ≤18 anos e NF foram tratados com cefalosporinas de 4ª geração. Após 48 horas, pacientes com amostra positiva para vírus respiratório e cultura negativa para bactéria foram randomizados para o estudo.	Leucemia/linfoma (n=104), recidiva de leucemia (n=11), tumor sólido (n=61).	Não descrito.	Grupo 1: Permanência do ATB até o final do episódio febril; Grupo 2: retirada do ATB.	A duração mediana do uso de ATBs foi de 7 dias (grupo 1) versus 3 dias (grupo 2) (P=<0,0001), com frequência semelhante de resolução sem complicações (97% versus 95%, respectivamente) (P=0,41) e número similar de dias de febre (2 versus 1), dias de hospitalização (6 versus 6) e infecções bacterianas em todo o episódio (2% versus 1%). Não ocorreram óbitos.	Não demonstra o resultado entre os grupos de forma clara. Utilizam como conclusão a incorporação de técnicas para determinar infecções virais na rotina, não destacando o resultado. Esse estudo poderia ter destacado o resultado que a retirada do ATB quando não é necessário, não diminui o sucesso de resolução do problema, podendo contribuir para a diminuição da resistência microbiana.
Cagol, A.R., et al, 2009, Brasil. ¹⁰	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (n=58).	Pacientes com idade ≤18 anos, com episódio de neutropenia, classificados como baixo risco para invasão bacteriana, tratados com QT.	Osteossarcoma (n=10), tumor neuroectodêmico primitivo de sistema nervoso central (n=7), T=tumor de Willm's (n=7), rabiomiossarcoma (n=6), sarcoma de partes moles (n=7), leucemia (n=7), hepatoblastoma (n=2), neuroblastoma (n=6), linfoma (n=1), tumor gonadal (n=1), sarcoma de Ewing (n=2), retinoblastoma (n=2).	Não descrito.	Grupo A: Ciprofloxacino 30mg/Kg/dia 12h/12h VO + AMOX/CLAV 30mg/Kg/dia 8h/8h VO + placebo EV. Grupo B: Cefepime 150mg/Kg/dia 8h/8h EV e placebo VO.	Grupo A: taxa de inefetividade foi de 51,2%, com duração média de internação de 8 dias. Grupo B: taxa de inefetividade foi de 45,8%, com duração média de internação de 7 dias. Sem diferença estatística (P= 0,77). Número de episódios em que os pacientes permaneceram com febre após 72h: Grupo A: 7 episódios; Grupo B: 14 episódios.	A forma de classificação dos pacientes com NF foi diferente dos demais estudos. Poderia ter sido destacado o fato que não houve diferença significativa entre os grupos, dito isto, se o paciente tiver a VO preservada, seria a via de preferência para o tratamento, evitando punções desnecessárias.

Legenda: PIP/TAZ: Piperacilina-Tazobactam; CEF: Cefepime; LLA: Leucemia Linfoide Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LMC: Leucemia Mieloide Crônica; LNH: Linfoma Não Hodgking; LH: Linfoma de Hodgking; Braço A: sem tratamento antifúngico; Braço B; Anfotericina B Lipossomal; Braço C: Caspofungina; QT: Quimioterapia; G-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos; NF: Neutropenia Febril; VO: Via Oral; EV.: Endovenoso; HSCT: Transplante de células tronco; CAZ: Ceftazidima; SBT/ABPC: Sulbactam/Ampicilina; AZT: Aztreonam; AMK: Amicacina; CS: Cefoprazona + Sulbactam; OFL: Ofloxacino; AMOX/CLAV: Amoxicilina + Clavulanato; CEF: Ceftriaxona; GEM: Gentamicina.

Referência	Tipo de estudo	Descrição do estudo	Neoplasia	Quimioterápico	Terapia utilizada	Resultado	Limitações
Referência	Tipo de estudo	Descrição do estudo	Neoplasia	Quimioterápico	Terapia utilizada	Resultado	Limitações
Kobayashi, R. et al, 2009, Japão. ¹¹	Estudo prospectivo, randomizado (n=53).	Pacientes pediátricos com idade ≤17 anos, com NF em QT ou que receberam HSCT.	LLA (n=46)*, LMA (n=44)*, outras leucemias (n=6)*; neuroblastoma (n=17)*, retinoblastoma (n=5)*, hepatoblastoma (n=4)*, tumor de saco vitelino (n=3)*, sarcoma de Ewing (n=2)*, LH (n=2)*, LNH (n=2)*, rabdomiossarcoma (n=2)*, tumor de Wilms (n=1)*. *Número de episódios	Não descrita.	Grupo 1: PIP/TAZ 125mg/Kg/dia 6h/6h EV + CAZ 100mg/Kg/dia 6h/6h EV; Grupo 2: SBT/ABPC 150mg/Kg/dia EV + AZT 150mg/Kg/dia 6h/6h EV.	Taxa de sucesso do Grupo 1: 57,1%; Grupo 2: 62,5%. Taxa de sucesso considerada equivalente (P>0.05). Duração da neutropenia, tratamento, e dias de febre foram semelhantes em ambos os grupos, mas houve menor número de novas infecções e mortes devido a infecção no Grupo 2.	No tópico “Pacientes e Métodos”, é descrito que a amostra é composta por 54 pacientes, mas, na descrição dos resultados, é alterado para 53. As neoplasias não são citadas por número de pacientes, mas sim por episódios de NF. Houve comprovação de infecção em apenas 14 episódios no Grupo 1 e 8 episódios no Grupo 2 de um total de 134 episódios.
Demirkaya, M. et al, 2013, Turquia. ¹²	Estudo prospectivo, randomizado, aberto (n=46).	Pacientes de 0-18 anos com NF, diagnosticados com linfoma ou outro tumor sólido, sem profilaxia com antibióticos.	LNH (n=10), LH (n=1), neuroblastoma (n=4), meduloblastoma (n=4), astrocitoma (n=1), ependimoma (n=1), germinoma (n=1), tumor rabdoide teratoide atípico (n=1), sarcoma de Ewing (n=4), osteosarcoma (n=3), fibrosarcoma (n=2), rabdomiossarcoma (n=1), tumor de Wilms (n=1), tumor rabdoide renal (n=1), sarcoma renal de células claras (n=1), retinosarcoma (n=1), carcinoma nasofaringe (n=2), Hepatocarcinoma (n=2).	Não descrita.	Grupo 1: PIP/TAZ 360mg/Kg/dia 6h/6h mais AMK 15mg/Kg/dia 8h/8h; Grupo 2: CS 100mg/Kg/dia 8h/8h mais AMK 15mg/Kg/dia 8h/8h	Taxa de sucesso: Grupo 1: 47,5%; Grupo 2: 52,7%. Sem diferença estatística em relação à duração da neutropenia, febre e hospitalização (P=>0.05)	De um total de 116 episódios de NF, precisaram de modificação no tratamento (adicionar outros ATBs e/ou antifúngicos) em 31 episódios no Grupo 1 e 27 no Grupo 2, caracterizando metade dos episódios, o que pode interferir na taxa de sucesso, gerando um resultado não fidedigno.

Legenda: PIP/TAZ: Piperacilina-Tazobactam; CEF: Cefepime; LLA: Leucemia Linfoide Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; LMC: Leucemia Mieloide Crônica; LNH: Linfoma Não Hodgking; LH: Linfoma de Hodgking; Braço A: sem tratamento antifúngico; Braço B; Anfotericina B Lipossomal; Braço C: Caspofungina; QT: Quimioterapia; G-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos; NF: Neutropenia Febril; VO: Via Oral; EV.: Endovenoso; HSCT: Transplante de células tronco; CAZ: Ceftazidima; SBT/ABPC: Sulbactam/Ampicilina; AZT: Aztreonam; AMK: Amicacina; CS: Cefoprazona + Sulbactam; OFL: Ofloxacino; AMOX/CLAV: Amoxicilina + Clavulanato; CEF: Ceftriaxona; GEM: Gentamicina.

escolha do ATB seja adequada, pois essas informações podem interferir na evolução clínica do paciente.^{9,18}

A combinação de PIP/TAZ com outros ATB pode auxiliar na melhora do quadro clínico do paciente com NF, contudo é essencial definir qual a melhor associação. Um estudo apontou que sulbactam/ampicilina associada à aztreonam (62,5%) é equivalente ou superior à PIP/TAZ associada à ceftazidima, (57,1%), com menores casos de novas infecções e óbitos.¹¹ Entretanto, outro estudo que avaliou a associação de PIP/TAZ e amicacina, comparada com a associação de cefoprazona/sulbactam e amicacina, não encontrou diferença estatística entre os grupos (47,5% *versus* 52,6%, respectivamente). A busca por diferentes combinações de ATB é imprescindível, especialmente em casos de resistência microbiana ou não resposta à PIP/TAZ, sendo necessário o uso de outras alternativas efetivas, como esquemas com ATB de amplo espectro que não são usados rotineiramente.¹²

Na prática, a preocupação com a evolução rápida da infecção faz com que o uso de ATB ocorra muitas vezes de forma empírica. Neste contexto, o emprego de PIP/TAZ para o tratamento empírico de NF é de grande valia, como demonstrado em um estudo, em que os resultados encontrados mostraram que a diminuição da temperatura corporal nos pacientes ocorreu em 62,5% no quarto dia, 57,1% no sétimo dia e 75,0% ao final do tratamento, sugerindo que a aplicabilidade da forma empírica de PIP/TAZ é satisfatória para a resolução da NF.¹⁹

Comparando-se o uso de ATB VO com a EV em pacientes com NF pode ser uma alternativa efetiva, principalmente para os que apresentam baixo risco de infecção e com a oportunidade de realizar o tratamento em domicílio. O uso de ATB VO pode facilitar o tratamento na pediatria, permitindo maior autonomia para os familiares e pacientes, diminuindo o número de punções, além de ser considerada também a alternativa de alta hospitalar, reduzindo a possibilidade de exposição à infecção nosocomial e proporcionando redução de custos com a internação.^{13,17,20-22}

Contudo, é importante classificar a gravidade do risco de infecção deste paciente, considerando diversos fatores que implicam diretamente a conduta a ser tomada. Não há uma estratificação de risco internacionalmente aceita, necessitando que cada hospital escolha uma estratificação validada e adapte à sua realidade. Escore de risco para crianças com NF foi validado em hospital da Índia e comparado com outros modelos já publicados. Os autores concluíram que esse modelo demonstrou aplicabilidade, entretanto é necessário um estudo multicêntrico para verificar a possibilidade do emprego na prática

em países desenvolvidos, em que as condições de saúde diferem daqueles em desenvolvimento, como é o caso da desnutrição.²³⁻²⁵

Apesar do maior número dos casos de infecções em pacientes NF serem de origem microbiana, outros agentes etiológicos, como fungos e micobactérias, também podem ser os causadores, principalmente em episódios mais graves e prolongados de neutropenia, em período maior que 10 dias de internação.²⁶

Os fungos podem ser considerados como responsáveis por 30-40% das infecções após o quinto dia de neutropenia, sendo os mais comuns *Candida albicans* e *Aspergillus*, mas há um aumento de documentações relacionadas com *Cândida não albicans*. Um estudo comparou a eficácia de dois antifúngicos, caspofungina e anfotericina b lipossomal em pacientes divididos em grupos de baixo e alto risco. Os resultados encontrados demonstraram que ambos os tratamentos são eficazes para o manejo de infecções fúngica em pacientes com NF. Entretanto, é importante o desenvolvimento de estudos que comparem antifúngicos de amplo espectro com os de menores, mais utilizados na rotina.^{14,27}

Além de infecções bacterianas ou fúngicas, infecções virais, especialmente respiratórias, surgem como potenciais patógenos nesta população específica. Infecções respiratórias virais podem induzir à morbimortalidade, sendo detectadas em mais de 57% dos episódios de NF em crianças com câncer.^{28,29}

É imprescindível determinar qual é o tipo de patógeno causador da infecção para a escolha adequada da terapia, pois ATBs são ineficazes em infecções virais e seu uso indiscriminado pode induzir a resistência antimicrobiana. A suspensão do ATB, após confirmados os resultados das culturas negativas, não interfere no desfecho final, com as taxas de resoluções em ambos os grupos sem diferença significativa (97% no grupo com ATB e 95% no grupo sem ATB).¹⁵

O uso de terapias adjuvantes para diminuir o tempo de neutropenia do paciente pode ser considerada uma ferramenta útil, como o uso de fatores estimuladores do crescimento de granulócitos (G-CSF), adotado na rotina onco-hematológica. Seu uso contribui para o aumento do CAN e, com isso, diminui o tempo que o paciente ficaria susceptível a infecções oportunistas, reduzindo também o tempo de uso do ATB.^{30,31}

As diretrizes para o manejo inicial de NF em crianças e adolescentes com câncer, publicada pela Sociedade Brasileira de Pediatria, indica o uso empírico inicial de monoterapia com B-lactâmico antipseudomonas, cefalosporina de quarta geração ou carbapenêmico.³² Essas indicações corroboram os estudos incluídos nesta revisão, em que

a maioria dos trabalhos utilizou PIP/TAZ e/ou cefepime como ATB em comparação com outros ATB.

Apesar do uso empírico de PIP/TAZ ser difundido no tratamento de NF em pacientes pediátricos onco-hematológicos, é preciso considerar o foco infeccioso e modificar a terapia, conforme necessário. Para isso, pode-se considerar que o programa *stewardship*, termo utilizado para descrever uma estratégia integrada que busca diminuir o uso irracional de ATB, auxilia na escolha do melhor tratamento. Esse programa adquiriu alguns objetivos com o passar dos anos, incluindo redução de custos, otimização dos resultados terapêuticos e diminuição da resistência antimicrobiana, associado a ferramentas que se caracterizam pelas restrições de classes de ATB, rodízio no uso de ATB, suporte nas decisões clínicas e educação da equipe de prescritores.^{33,34}

Revisões sistemáticas e meta-análise recentes sobre *stewardship* diferem em alguns pontos, contudo convergem no fato da aplicação dessa ferramenta reduzir a ocorrência de infecções nosocomiais causadas por bactérias resistentes. Além disso, aumenta o controle e redução do tempo de uso de ATB, sem aumentar a taxa de mortalidade, reduzindo o tempo de internação.^{35,36}

Estabelecer protocolos do programa *stewardship* em pacientes onco-hematológicos pediátricos com NF pode ser um recurso útil para diminuir a resistência microbiana e o uso desnecessário de ATB de amplo espectro. São pacientes que, muitas vezes, utilizam protocolos que causam grave mielossupressão, quando apresenta neutropenia, buscam se proteger de infecções graves, mas que, muitas vezes, pode ser tratada de forma simples e, em alguns casos, ambulatoriamente.

CONCLUSÃO

O tratamento com ATB foi o mais empregado, sendo PIP/TAZ o mais frequente nos esquemas, seguido de AMOX/CLAV. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os desfechos dos tratamentos. Contudo, tempo de internação, CAN, presença de febre e outras condições clínicas devem ser levadas em conta na escolha do ATB mais adequado. Infecções virais e fúngicas precisam ser consideradas para a determinação do tratamento com a classe de medicamentos correta e evitar o uso irracional de ATB. O estabelecimento de escores de classificação de risco padronizados em pacientes onco-hematológicos pediátricos é essencial para guiar as condutas clínicas no tratamento de NF.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar. Inca estimativa 2018[Internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2017 [citado out 2019]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
2. Rasmay A, Amal A, Fotih, S. et al. Febrile Neutropenia in Cancer Patient: Epidemiology, Microbiology, Pathophysiology and Management. *J Cancer Prev Curr Res*. 2016 Aug 23;5(3). 00165. <http://dx.doi.org/10.15406/jcpcr.2016.05.00165>
3. Stephanos K, Picard L. Pediatric Oncologic Emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(3):527–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2018.04.007>
4. Silva SEM, da Silva IB. Epidemio. Perfil das urgências onco-hematológicas em crianças e adolescentes atendidos em um hospital público de referência. *Enferm Bras*. 2017;16(5):293–302. <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
5. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Apro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(October 2008):v111–8. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
6. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2082–94. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7017>
7. Silva, D.; Andrea, M.L.M., Lins AGN. Emergências oncológicas. In: Tratado de pediatria. 4th ed. 2017. p. 1564–1470.
8. Kara Ö1, Zarakolu P, Aşçioğlu S, Etgül S, Uz B, Büyükaşık Y AM. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Infect Dis (Auckl)*. 2015;47(10):686–93. <http://dx.doi.org/10.3109/23744235.2015.10511053>
9. Aamir M, Abrol P, Sharma D, Punia H. A clinical evaluation of efficacy and safety of cefepime monotherapy versus piperacillin-tazobactam in patients of paediatric age group with febrile neutropenia in a tertiary care centre of north India. *Trop Doct*. 2016;46(3):142–8. <http://dx.doi.org/10.1177/0049475515617571>
10. Cagol ÂR, De Castro Junior CG, Martins MC, Machado AL, Ribeiro RC, Gregianin LJ, et al. Oral vs. intravenous empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients receiving childhood cancer chemotherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(6):531–5. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1956>
11. Kobayashi R, Sato T, Nakajima M, Kaneda M, Iguchi A. Piperacillin/tazobactam plus ceftazidime versus sulbactam/ampicillin plus aztreonam as empirical therapy for fever in severely neutropenic pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(4):270–3. <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e31819daf4a>
12. Demirkaya M, Çelebi S, Sevinir B, Hacimustafaoglu M. Randomized comparison of piperacillin-tazobactam plus amikacin versus cefoperazone-sulbactam plus amikacin for management of febrile neutropenia in children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(2):141–8. <http://dx.doi.org/10.3109/08880018.2012.756565>
13. Gupta A, Swaroop C, Agarwala S, Pandey RM, Bakhshi S. Randomized control trial comparing oral amoxicillin-clavulanate and ofloxacin with intravenous ceftriaxone and amikacin as outpatient therapy in pediatric low-risk febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(9):635–41. <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181acd8cd>
14. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, Pontillo A, Pegoraro A, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol*. 2012;158(2):249–55. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7017>

15. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(3):173–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.001>
16. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* 2014;68(4):321–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.12.006>
17. Santos, L., Torriani, M.S., Barros E. *Medicamentos na prática da farmácia clínica.* 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2013
18. Patel P, Lavoratore SR, Flank J, Kemp M, Vennettilli A, Vol H, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting control in pediatric patients receiving ifosfamide plus etoposide: a prospective, observational study. 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-04903-0>
19. Tamura K, Akiyama N, Kanda Y, Saito M. Efficacy and safety of tazobactam/piperacillin as an empirical treatment for the patients of adult and child with febrile neutropenia in Japan. *J Infect Chemother.* 2015;21(9):654–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.05.00920>
20. Loeffen EAH, te Poele EM, Tissing WJE, Boezen HM, de Bont ESJM. Very early discharge versus early discharge versus non-early discharge in children with cancer and febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(2). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008382.pub2>
21. Gil-Veloz M, Pacheco-Rosas DO, Solórzano-Santos F, Villasís-Keever MA, Betanzos-Cabrera Y, Miranda-Novales G. Early discharge of pediatric patients with cancer, fever, and neutropenia with low-risk of systemic infection. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2018;75(6):352–7. <http://dx.doi.org/10.24875/BMHIM.18000015>
22. Miedema KGE, Tissing WJE, Abbink FCH, Ball LM, Michiels EMC, Van Vliet MJ, et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients - A national multicentre study. *Eur J Cancer.* 2016;53:16–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.065>
23. da Silva DB, Barreto JHS, Cordoba JC, et al. Diretrizes Para O manejo inicial da neutropenia febril, após quimioterapia, em crianças e adolescentes com câncer. *Soc Bras Pediatr.* 2018. Disponível em : <
[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Oncologia - 20942d-Diretrizes manejo inicial neutropenia febril pos quimio_003 .pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Oncologia_-_20942d-Diretrizes_manejo_inicial_neutropenia_febril_pos_quimio_003.pdf)>
24. Rivas-Ruiz R, Villasís-Keever M, Miranda-Novales G, Castelán-Martínez OD, Rivas-Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(3). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009031.pub2>
25. Das A, Trehan A, Oberoi S, Bansal D. Validation of risk stratification for children with febrile neutropenia in a pediatric oncology unit in India. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(6):1–8. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26333>
26. Hagag AA, Hassan SM, Elgamasy MA, Afifi IK. Study of Common Bacterial and Fungal Pathogens in Children with Hematological Malignancies during Febrile Neutropenia: Single Center Egyptian Study. *Infect Disord Drug Targets .* 2016;16(1):54–62. <http://dx.doi.org/0.2174/1871526516666151230124333>
27. Kumar J, Singh A, Seth R, Xess I, Jana M, Kabra SK. Prevalence and Predictors of Invasive Fungal Infections in Children with Persistent Febrile Neutropenia Treated for Acute Leukemia – A Prospective Study. *Indian J Pediatr.* 2018;85(12):1090–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-018-2722-0>

28. Benites ECA, Cabrini DP, Silva ACB, Silva JC, Catalan DT, Berezin EN, et al. Acute respiratory viral infections in pediatric cancer patients undergoing chemotherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(4):370–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.01.006>
29. Wong-Chew RM, Espinoza MA, Taboada B, Aponte FE, Arias-Ortiz MA, Monge-Martínez J, et al. Prevalence of respiratory virus in symptomatic children in private physician office settings in five communities of the state of Veracruz, Mexico. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):1–8. <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-015-1239-0>
30. Dwivedi P, Greis KD. Granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling in severe congenital neutropenia, chronic neutrophilic leukemia, and related malignancies. *Exp Hematol*. 2017;46:9–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2016.10.008>
31. Younis T, Rayson D, Jovanovic S, Skedgel C. Cost-effectiveness of febrile neutropenia prevention with primary versus secondary G-CSF prophylaxis for adjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(3):425–32. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-016-3954-1>
32. Akova M. Antimicrobial Stewardship in Hematology Patients 1st ed. Vol. 2, Antimicrobial Stewardship. Elsevier Inc.; 2017. 205–217. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-810477-4.00017-9.33>
33. Sociedade Brasileira de Pediatria. Diretrizes para o manejo inicial da neutropenia febril, após quimioterapia, em crianças e adolescentes com câncer. Departamento Científico de Oncologia. 2018; (2).
34. R Rice LB. Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *Med Clin North Am* [Internet]. 2018;102(5):805–18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2018.04.004>
35. Davey P, Scott CL, Brown E, Charani E, Michie S, Ramsay CR, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (updated protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(2). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011236.pub2>
36. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4840–52. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00825-16>

Contribuições dos autores:

Tatiane Bertella contribuiu para a concepção, delineamento, análise e redação do artigo;
Siomara Regina Hahn contribuiu para o planejamento, delineamento, revisão e aprovação final do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.