

# New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients

*Novas diretrizes na abordagem clínica da neutropenia febril e da sepse em oncologia pediátrica*

Ana Verena Almeida Mendes<sup>1</sup>, Roberto Sapolnik<sup>2</sup>, Núbia Mendonça<sup>3</sup>

## Resumo

**Objetivos:** Fornecer subsídios à abordagem diagnóstica, profilática e terapêutica da neutropenia febril e da sepse em criança com doença oncológica, dando especial atenção aos novos protocolos e diretrizes.

**Fontes de dados:** Revisão de literatura científica utilizando uma busca bibliográfica eletrônica nas páginas do MEDLINE, Medscape, SciELO, Google, Cochrane e PubMed com as palavras-chave febrile, neutropenic, cancer, children, sepsis, intensive, care. Foram selecionados artigos publicados entre 1987 e 2007, preferencialmente artigos de revisão, protocolos, revisões sistemáticas, estudos epidemiológicos, recomendações de força-tarefa e ensaios clínicos fase III. Foram revistos os consensos publicados pela Infectious Diseases Society of America, Center for Diseases Control e Infectious Diseases Working Party da German Society of Hematology and Oncology, além de recomendações da World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies e da Society of Critical Care Medicine.

**Síntese dos dados:** A utilização de esquemas quimioterápicos agressivos, transplante de medula óssea e recursos de terapia intensiva aumentaram a sobrevida nas crianças com câncer e também a morbidade infecciosa, sendo as complicações sépticas a principal causa de mortalidade. Diversos fatores de risco têm sido identificados, como neutropenia, tipo oncológico, sinais clínicos e marcadores de resposta inflamatória (reação em cadeia da polimerase, procalcitonina), assim como a maior resistência aos antimicrobianos e antifúngicos. Protocolos de classificação de risco, de diagnóstico e tratamento devem ser estabelecidos em cada serviço, respeitando a flora microbiológica da população estudada. A terapia intensiva pediátrica tem aumentado a sobrevida a curto e longo prazo nestes pacientes.

**Conclusões:** Pacientes oncológicos são particularmente vulneráveis a complicações infecciosas. A identificação e o tratamento precoce são fundamentais para a melhora da sobrevida.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S54-63: Neutropenia febril, infecção, sepse, tratamento intensivo, criança, câncer.*

## Abstract

**Objectives:** To provide a foundation for the diagnostic, prophylactic and therapeutic management of febrile neutropenia and sepsis in children with oncological diseases, with special attention to new protocols and guidelines.

**Sources:** A review of the scientific literature utilizing an electronic bibliographic search on MEDLINE, Medscape, SciELO, Google, Cochrane and PubMed using the keywords febrile, neutropenic, cancer, children, sepsis, intensive, care. Articles published between 1987 and 2007 were selected, with preference given to review articles, protocols, systematic reviews, epidemiological studies, task force recommendations and phase III clinical trials. Consensus documents published by the Infectious Diseases Society of America, the Center for Diseases Control and the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology, in addition to the recommendations of the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies and Society of Critical Care Medicine, were also reviewed.

**Summary of the findings:** The use of aggressive chemotherapy regimens, bone marrow transplantation and intensive care resources have increased the survival rates of children with cancer and also their infectious morbidity, with septic complications as the principal cause of mortality. Several risk factors have been identified, such as neutropenia, oncology type, clinical signs and inflammatory response markers (polymerase chain reaction, procalcitonin) and also increased resistance to antimicrobials and antifungal agents. Protocols for risk classification, diagnosis and treatment should be established at each service, taking into account the microbiological flora of each population. Pediatric intensive care has increased the short and long-term survival of these patients.

**Conclusions:** Oncology patients are particularly vulnerable to infectious complications. Early identification and treatment are fundamental to improving survival rates.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S54-63: Febrile neutropenia, infection, sepsis, intensive care, child, cancer.*

1. Doutora, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. Professora adjunta, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA.
2. Mestre, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA. Intensivista pediátrico, Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).
3. Oncologista pediátrica. Chefe, Serviço de Oncologia Pediátrica, Sociedade de Oncologia da Bahia (ONCO), Salvador, BA.

**Como citar este artigo:** 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.

doi 10.2223/JPED.1624

## Introdução

Diversos *guidelines* nos últimos 10 anos têm tentado fornecer diretrizes seguras e consolidadas para o diagnóstico e tratamento dos pacientes oncológicos pediátricos com neutropenia febril, infecção, sepse, choque séptico e disfunção de órgãos e sistemas<sup>1,2</sup>. A importância justifica-se, pois essas afecções constituem a principal causa de mortalidade em crianças com câncer e o principal motivo de indicação de terapia intensiva, tanto nas que se curam como nas que falecem da doença oncológica<sup>3</sup>.

As abordagens da maioria dos protocolos geralmente focam-se em pacientes adultos e não se detêm em questões que envolvem de maneira peculiar a população pediátrica<sup>4,5</sup>. Desta forma, para que seja segura, a abordagem clínica da neutropenia febril, da infecção e da sepse em oncologia pediátrica deve levar em consideração questões específicas que envolvem esta população. A presente revisão procurará fornecer subsídios quanto à etiologia, diagnóstico e abordagem profilática e terapêutica da neutropenia febril, da infecção e do diagnóstico e tratamento da sepse em crianças com diferentes tipos de cânceres.

Os estudos epidemiológicos demonstram a alta prevalência de sepse nestas crianças, sendo que 12,8% dos casos de sepse em crianças entre 1-9 anos ocorreram em crianças com câncer, com incidência ainda maior (17,4%) entre as de 10-19 anos. Além disso, ao passo que a letalidade foi de 10% na população geral, nos oncológicos este número chegou a 16%. Parece haver uma clara diferença entre as crianças submetidas a transplante de medula óssea, grupo com mortalidade bem mais elevada na maioria das séries relatadas<sup>6</sup>. Em adição, nos pacientes com linfoma/leucemia, há uma maior predisposição para o desenvolvimento de quadros sépticos, quando comparados aos tumores sólidos, talvez pelo uso de terapia mieloablativa mais agressiva.

Além do tipo do 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 conservadores. Em um estudo, o envolvimento da medula óssea elevou a razão de chance de sepse para 2,4 (IC95% 1,3-4,6)<sup>7</sup>.

O choque circulatório é claramente um fator de mau prognóstico entre essas crianças. Outros sinais clínicos, como hemoculturas positivas, temperatura > 39 °C e tempo de enchimento capilar prolongado, são também sinais indicativos da necessidade de utilizar recursos de terapia intensiva<sup>8</sup>. A intensidade da neutropenia e sua duração têm sido demonstradas em diversos estudos como fatores preditivos de desenvolvimento de complicações infecciosas e sepse, merecendo abordagem específica e protocolar.

A indicação de terapia intensiva na criança oncológica estava, há alguns anos, revestida de atitudes de ceticismo e pessimismo, com diversos questionamentos sobre a validade de tratamentos intensivos, sofisticados e dispendiosos, com índices de mortalidade de até 85%. Já há quase 1 década, demonstraram a melhora da sobrevida da sepse em crianças com câncer. Em sua avaliação de 206 admissões por um período de 9 anos, o autor demonstrou uma mortalidade de 29%, sendo que, nos pacientes com choque séptico, em uso de ventilação mecânica e drogas vasoativas, a taxa de sobrevida foi de 54%<sup>8</sup>. Nos pacientes em choque séptico, a mortalidade foi de 43%, e na disfunção de órgãos, as taxas foram de 36, 66 e 83% para a presença de dois, três ou quatro órgãos em disfunção, respectivamente. A mortalidade foi significativamente maior nos pacientes de transplante de medula óssea (46%;  $p < 0,05$ ). No seguimento de 3,5 anos, 45% das crianças estavam livres de doença oncológica, sem seqüelas neurológicas, 2% com persistência do câncer e 4% sem doença, porém com seqüela clínica. Os autores<sup>8</sup> argumentam que os resultados positivos resultaram de uma melhor integração entre oncologistas e intensivistas, com indicação precoce de suporte avançado antes do estabelecimento das diferentes disfunções orgânicas. Recentemente, Fisher et al.<sup>8</sup> estudaram 446 admissões de crianças oncológicas em uma unidade de tratamento intensivo (UTI) pediátrica por um período de 13 anos (1990-2002). A taxa geral de mortalidade foi de 17%, sendo de 30% nas crianças em transplante de medula óssea e 12% nos demais pacientes. Nas 106 admissões em que foram utilizadas ventilação mecânica e drogas vasoativas, a mortalidade foi de 64%; nestes pacientes, a sobrevida após 6 meses foi de 71%. A mortalidade foi mais elevada nos pacientes com hemocultura positiva para fungos (OR = 10,7;  $p = 0,03$ ), transplantados de medula óssea (OR = 2,9;  $p = 0,03$ ), utilização de múltiplos inotrópicos (OR = 4,1;  $p = 0,01$ ) e escore de gravidade PRISM (OR = 1,1;  $p = 0,04$ ).

## Definições

### Febre

No contexto da neutropenia, entende-se por febre uma medida única de temperatura oral  $\geq 38,3$  °C, ou uma temperatura  $\geq 38$  °C por 1 hora contínua ou em dois episódios com intervalo de, pelo menos, 12 horas<sup>1,2</sup>. Vale salientar que, apesar de causas infecciosas e não-infecciosas de febre poderem somar-se, também no paciente neutropênico devem ser consideradas as etiologias não infecciosas de febre, como aquelas decorrentes de uso de hemoderivados, fatores estimuladores de colônias de granulócitos, doença tumoral ativa ou medicamentos.

**Neutropenia**

Refere-se à contagem total de neutrófilos  $< 500/\mu\text{L}$  ou  $< 1.000/\mu\text{L}$ , com previsão de queda nos 2 dias consecutivos<sup>1,2</sup>. A gravidade da neutropenia quanto ao risco de infecção relaciona-se com o número total de neutrófilos, sendo considerado maior o risco infeccioso naquela em que há uma contagem global  $\leq 100$  neutrófilos/ $\mu\text{L}$ <sup>1</sup>.

**Sepse**

Temperatura  $> 38\text{ }^\circ\text{C}$  ou  $< 36\text{ }^\circ\text{C}$  acompanhada de um ou mais dos seguintes achados: taquicardia (frequência cardíaca  $> 95$  percentil para idade); taquipnéia (frequência respiratória  $> 95$  percentil para idade) ou hipocapnia ( $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$ ). Considera-se sepse grave quando o quadro for associado a sinais de má perfusão orgânica (oligoanúria, alteração do nível de consciência, hipoxemia), acidose metabólica ou hiperlactatemia. Choque séptico ocorre quando da persistência da hipotensão, apesar da ressuscitação volumétrica, com necessidade de utilização de aminas vasoativas (dopamina, dobutamina, adrenalina, noradrenalina). Por fim, ocorre a disfunção de órgãos e sistemas quando há necessidade de intervenção terapêutica para manutenção do órgão/sistema (oxigenoterapia e ventilação mecânica, droga vasoativa, hemoderivados, métodos dialíticos).

**Classificação de risco da neutropenia**

A avaliação clínica da neutropenia febril na criança deve considerar inicialmente os dados epidemiológicos e o grau de risco infeccioso presente. Os dados epidemiológicos a serem considerados na população pediátrica em especial são: contatos com crianças portadoras de infecções comuns da infância, surtos sazonais, viagens, exposição a animais de

estimação, uso recente de imunobiológicos, como vacinas de microorganismos vivos atenuados, etc. 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 etiologia provável. 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 como de baixo risco. Outra questão importante é que, nestes pacientes, reavaliações da classificação de risco devem ser feitas após 12 a 24 horas, sendo possíveis mudanças, tanto favoráveis como desfavoráveis, no seu escore durante a evolução do quadro de neutropenia febril<sup>1</sup> (Tabela 1).

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.<sup>4</sup> definiram que temperatura  $< 39\text{ }^\circ\text{C}$  e contagem global de monócitos  $\geq 100/\text{mm}^3$  eram preditores de baixo risco. A seguir, em 2000, Klaasen et al. acrescentaram à contagem global de leucócitos a radiografia de tórax normal e ausência de comorbidade como critérios de baixo risco de infecção<sup>9</sup>. 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<sup>5</sup>. Em um primeiro momento, à admissão, cinco variáveis mostraram-se relacionadas a um maior risco infeccioso, conforme mostrado na Tabela 2: reação em cadeia da polimerase (PCR)  $\geq 90\text{ mg/L}$ , hipotensão arterial, leucemia em recaída, conta-

**Tabela 1** - Grupos de risco conforme definidos pelo Infectious Diseases Working Party (AGIHO) da German Society of Hematology and Oncology (DGHO)<sup>1</sup>

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

gem de plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$  e intervalo entre o término do último ciclo de quimioterapia e o início da febre  $< 7$  dias. 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 sem que seja necessário armamentário tecnológico avançado (Tabela 2).

### Abordagem diagnóstica

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 para a possibilidade de infecção. Este dado é especialmente importante nas infecções relacionadas a cateteres e nas infecções de sítio cirúrgico. Pelo mesmo motivo, não se espera uma propedêutica respiratória que demonstre abundância de ruídos adventícios sinalizadores de secreção ou achados radiológicos ricos na radiografia de tórax. A dispnéia, muitas vezes, é o único sintoma de uma infecção respiratória nestes pacientes durante a neutropenia. Da mesma forma, podemos ter sedimento urinário pobre em piúria na vigência de infecção do trato urinário ou meningismo discreto e liquor com baixa pleocitose na vi-

gência de meningite<sup>2</sup>. Atenção especial deve ser dada à pele do paciente neutropênico, especialmente pediátrico. Manifestações atípicas de infecções fúngicas, bacterianas e virais podem estar presente e só poderão ser elucidadas quanto à etiologia com uma propedêutica complementar precoce e, às vezes, minimamente invasiva como uma biópsia de pele. Microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, vírus da família *Herpesviridae*, fungos oportunistas como *Fusarium* e *Histoplasma* e micobactérias atípicas devem ser lembrados no caso de acometimento dermatológico<sup>10</sup>.

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 refratário.

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 infeccioso. Apesar de sabermos que a etiologia bacteriana é a principal e que a origem das bactérias é, na maioria das vezes, o trato gastrointestinal de onde saem pelo mecanismo de translocação atingindo a corrente sangüínea, diversos outros microorganismos podem ser responsáveis pela febre durante a neutropenia, especialmente em pacientes de alto risco ou que tenham sido submetidos a procedimentos invasivos. Desta forma, a investigação microbiológica deve ser priorizada mesmo nos casos em que se opte por acompanhamento ambulatorial. A investigação microbiológica recomendada

**Tabela 2** - Variáveis associadas ao risco de infecção bacteriana invasiva em crianças com neutropenia febril<sup>5</sup>

Variável	RR	IC95%
PCR sérica $\geq 90$ 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 $< 50.000/\text{mm}^3$	1,7	1,4-2,2
$< 7$ dias entre a última quimioterapia e o início da febre	1,3	1,1-1,6

IC95% = intervalo de confiança de 95%; PCR = reação em cadeia da polimerase; RR = risco relativo.

deve incluir a pesquisa de bactérias e fungos e, no caso de culturas de secreção, devemos pensar na possibilidade de micobactérias atípicas.

### **Hemocultura**

Preferencialmente, devem ser colhidas duas amostras de veia periférica, com intervalo de 20 minutos e em dois sítios diferentes. Na presença de cateter venoso central (CVC), uma amostra deve ser colhida do mesmo, e outra da veia periférica. Neste caso, crescimento bacteriano antecipado em 2 horas ou mais na amostra colhida do CVC sugere este sítio como origem da infecção<sup>11</sup>.

### **Urocultura**

Indicada na presença de sintomas urinários<sup>2</sup> ou no caso de neoplasias de sítio nefroureteral.

### **Culturas de secreção de feridas**

Por punção (preferencial) ou *swab*, devem ser obtidas quando presentes no sítio de inserção do cateter, no sítio cirúrgico ou em lesões mucocutâneas<sup>2</sup>.

### **Culturas de vigilância**

Não estão sistematicamente indicadas, exceto em caso de suspeita de colonização por microorganismo multirresistente. Neste caso, indica-se coleta de *swab* nasal e de prega cutânea em busca de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (MRSA) e *swab* anal em busca de gram-negativos produtores de beta-lactamase ou fermentadores. Salienta-se, porém, que essas culturas não devem ser utilizadas como determinantes de esquema terapêutico, pois a colonização não é afetada pela antibioticoterapia e é importante indutor de resistência. Somente em caso de infecção clinicamente manifesta podem direcionar a antibioticoterapia pela colonização<sup>12</sup>.

O estudo do líquido cefalorraquidiano não é indicado rotineiramente, somente no caso de sintomatologia relacionada ao acometimento do sistema nervoso central (SNC).

Exames gerais, como dosagem sérica de uréia, creatinina, transaminases, bilirrubinas e eletrólitos, devem ser feitos periodicamente durante a neutropenia, especialmente para monitoração de toxicidade de drogas e de hidratação. A glicemia tem sido descrita nos protocolos gerais de sepse como um marcador prognóstico e deve ser considerada também nestes pacientes<sup>13</sup>.

Provas inflamatórias inespecíficas, como velocidade de hemossedimentação, PCR e, agora, a pró-calcitonina<sup>14</sup>, podem ser preditores inespecíficos de infecção, e a justificativa encontra-se apenas na sua alta sensibilidade. Desta forma, a sua utilização não costuma auxiliar na decisão da abordagem terapêutica<sup>5</sup>.

Exames outros que predizem o nível de oxigenação tecidual, como lactato e hemogasometria, podem ser considerados de acordo com a gravidade do quadro clínico.

### **Radiografia de tórax**

A radiografia de tórax, utilizada previamente como critério de gravidade em crianças com neutropenia febril, teve seu valor questionado em um trabalho recente de Renoult et al.<sup>15</sup>. Neste estudo, pneumonia foi causa da febre em 5% das crianças neutropênicas febris, e apenas 1% das pneumonias ocorreu na ausência de sintomas respiratórios. Desta forma, radiografia de tórax na admissão pode seguramente ser reservada para pacientes com anormalidades respiratórias. A este achado, soma-se o fato de que, na redução de neutrófilos, os infiltrados inflamatórios capazes de gerar imagens radiológicas de consolidação são mais escassos, o que pode reduzir a sensibilidade deste exame. Vale salientar, porém, que a presença de uma radiografia alterada é forte indício de acometimento pulmonar neste grupo de pacientes.

Os demais exames complementares devem ser solicitados de acordo com o quadro clínico presente e devem focar a elucidação etiológica do agente infeccioso envolvido sem retardar a terapia empírica fundamental. Exames radiológicos de maior acurácia, como ultra-sonografia, ecocardiograma, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e tomografia por emissão de pósitrons, incluem-se neste contexto e devem ser direcionados para o provável foco da infecção (pele, partes moles, abdome, seios da face, SNC, pulmão, etc.). Outros exames que favorecem sobremaneira a elucidação diagnóstica são as sorologias, antigenemias e exames de biologia molecular, como a PCR. Vale lembrar que, neste grupo de pacientes, alterações imunológicas humorais podem estar presentes, dependendo da doença de base, e podem alterar os exames sorológicos, de modo que a detecção de antígenos por técnica imunoenzimática ou por biologia molecular pode ser a principal forma de diagnóstico, especialmente no caso de agentes virais e fúngicos. De toda forma, deve ficar claro que a busca da etiologia não deve comprometer o início precoce da terapia apropriada, principalmente nos casos classificados como de alto risco infeccioso<sup>1,2,15</sup>.

### **Etiologia**

A maioria dos episódios de neutropenia febril é tratada empiricamente sem identificação do sítio ou agente etiológico, como febre de origem indeterminada<sup>16</sup>. Nos demais casos de infecção documentada, diversas são as variáveis envolvidas na etiologia. Fatores como internamento 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 consi-

derados na determinação da terapia empírica inicial. Os sítios mais comumente envolvidos são infecções pulmonares, infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateteres, infecções de pele e partes moles, dentre outras.

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 espectro<sup>2</sup>. 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 centros diferentes. No último *guideline* da Infectious Diseases Society of America (IDSA), relata-se que os gram-positivos são responsáveis por 60-70% dos episódios microbiologicamente documentados de neutropenia febril. Dentre eles, têm destaque especial os estafilococos coagulase-negativos, os enterococos resistentes à vancomicina e os *Corynebacterium* spp. Outras bactérias, como os *S. aureus*, os pneumococos e os estreptococos *viridans*, podem causar infecções graves nestes pacientes. Quanto a estes últimos, diversos estudos têm mostrado aumento da sua incidência, principalmente em pacientes com mucosite grave e/ou com uso de quinolonas profilaticamente<sup>16</sup>. Dentre os gram-negativos, destacam-se a *P. aeruginosa* e as enterobactérias, especialmente *Klebsiella* spp. e *E. coli*, muitas das quais, dependendo da epidemiologia local, são produtoras de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL). Em um estudo chileno desenvolvido especialmente em crianças com câncer entre 1994 e 1998, entre 707 cepas isoladas predominaram cocos gram-positivos: *S. coagulase* negativo (43%) e *S. aureus* (16%), seguidos de *Enterobacteriaceae* (20%); bacilos gram-negativos não fermentadores, primordialmente *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* sp. (6%); cocos gram-positivos não estafilococos: *Enterococcus* sp. e *Streptococcus* sp. (5%). Casuísticas mais recentes de três hospitais pediátricos de Santiago mostram, igualmente, predomínio de cocos gram-positivos<sup>5</sup>. Diretrizes de países europeus, como as do grupo alemão, mostram a mesma tendência<sup>17</sup>, e estudos feitos em países orientais revelam a mesma tendência de aumento progressivo da incidência de gram-positivos como etiologia predominante nos casos microbiologicamente documentados<sup>18-20</sup>.

No Brasil, um estudo realizado em neutropênicos febris portadores de leucemia linfóide crônica revelou como pató-

genos mais freqüentes os germes encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), *S. aureus* e bactérias entéricas gram-negativas<sup>21</sup>.

Outros agentes etiológicos, como fungos e micobactérias, podem acometer com menor freqüência os pacientes neutropênicos febris e normalmente estão relacionados a episódios mais graves e prolongados de neutropenia (neutrófilos < 500/ $\mu$ L e neutropenia por mais de 10 dias), ao uso prévio e prolongado de antimicrobiano de amplo espectro ou profilaxia antifúngica e transplante de medula óssea ou células-tronco hematopoéticas<sup>21</sup>. Nestes pacientes, a febre persistente mesmo com a introdução da antibioticoterapia empírica adequada e a presença de infiltrados pulmonares refratários ao tratamento inicial devem ser considerados como indícios para introdução de terapia antifúngica. Os fungos chegam a ser responsáveis por 30-40% dos agentes infecciosos documentados após o quinto dia de neutropenia. Os mais comumente envolvidos são *Candida albicans* e *Aspergillus* spp. Entretanto, crescente aumento de espécies não-*albicans* de cândida tem sido documentado<sup>18,22</sup>.

#### Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica do paciente neutropênico febril deve vislumbrar uma ação multifatorial. Esta deve ir desde a antibioticoterapia adequada até a utilização de fatores que implementam a imunidade e auxiliam no controle de danos relacionados à patologia de base, à quimioterapia ou ao quadro séptico, como a plaquetopenia, os fenômenos hemorrágicos e o choque circulatório.

#### Terapia antimicrobiana

A abordagem terapêutica antimicrobiana deve ter como fundamento as características clínicas dos pacientes neutropênicos febris, a epidemiologia local e as doenças concomitantes. Na escolha terapêutica, deve-se, ainda, atuar tanto na implementação da imunidade como no controle dos agentes microbiológicos envolvidos no episódio febril. Desta forma, embora as diretrizes das diversas sociedades médicas forneçam alguns subsídios, o conhecimento da flora microbiológica local e das suas características fenotípicas de sensibilidade ou resistência aos antimicrobianos é fundamental.

A 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<sup>23</sup>. Quando se opta 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<sup>2,17,18</sup>. Quando os fatores clínicos e epidemiológicos do paciente sinalizam para a probabilidade de infecção com *S. aureus* ou estafilococos coagulase-negativos, a associação de drogas com espectro contra estafilococos resistentes à oxacilina deve ser feita com um glicopeptídeo (vancomicina ou teicoplanina) ou uma oxazolidinona (linezolida)<sup>24</sup>. Na escolha entre essas drogas, deve-se considerar o sítio de infecção mais provável e as características de nível sérico, concentração inibitória mínima, nível tecidual e toxicidade.

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<sup>2</sup>.

Em todos os casos, permanece a recomendação de reavaliação da terapia empírica em 48-72 horas, ou até antes, a depender da gravidade do caso. Passado este período, deve-se prosseguir o escalonamento terapêutico associando o glicopeptídeo ou oxazolidinona (caso não tenha sido introduzido no início). Após 5 a 7 dias, em caso de persistência de febre, recomenda-se a introdução de terapia antifúngica adequada. Na escolha do agente antifúngico, mais uma vez entra em pauta a necessidade de conhecer as drogas usadas profilaticamente pelo paciente, a epidemiologia local e o padrão de sensibilidade, especialmente das espécies de *Candida* spp. Em nosso meio, pacientes sem uso prévio de fluconazol e sem fatores de risco para infecção por fungos filamentosos podem ter, neste agente, uma alternativa segura<sup>25</sup>. Outras opções terapêuticas de espectro mais amplo e ação contra cepas resistentes a fluconazol incluem anfotericina B, equinocandinas (caspofungina) e novos azólicos (voriconazol ou posaconazol)<sup>22,25,26</sup>. Em relação à anfotericina B, sempre que possível, deve-se dar preferência às formulações lipídicas, tanto pela menor toxicidade como pelo fato de que a anfotericina B desoxicolato original saiu do mercado farmacêutico.

Sejam quais forem as propostas de escalonamento, deve-se manter a persistência na tentativa de identificação etiológica do agente em questão por meio de exames microbiológicos, sorológicos e de biologia molecular. Ademais, diante da elucidação diagnóstica, deve-se realizar o descalonamento terapêutico, mantendo-se, sempre que o

estado clínico do paciente permitir, apenas as drogas terapêuticas para o agente isolado.

Mais recentemente, além do tratamento antimicrobiano, tem-se procurado melhorar a imunidade do paciente. A droga mais utilizada neste sentido é o fator estimulador de granulócitos<sup>27</sup>. A substância tem ação sobre as células precursoras da medula óssea, aumentando a população de granulócitos e neutrófilos. O problema seria a estimulação de células neoplásicas. A recomendação atual do Children's Oncology Group é utilizar o medicamento em leucopenias graves com risco de vida (sepse e choque séptico)<sup>2</sup>. O uso profilático para prevenção de granulocitopenia não se mostrou efetivo. Uma alternativa seria a transfusão de granulócitos, pouco disponível na maioria dos serviços e associada a uma série de reações adversas. O uso de imunoglobulinas teoricamente poderia ser útil, mas os resultados clínicos são controversos. O uso de corticoterapia, hemofiliação e plasmaferese não tem demonstrado diminuição da mortalidade<sup>28</sup>.

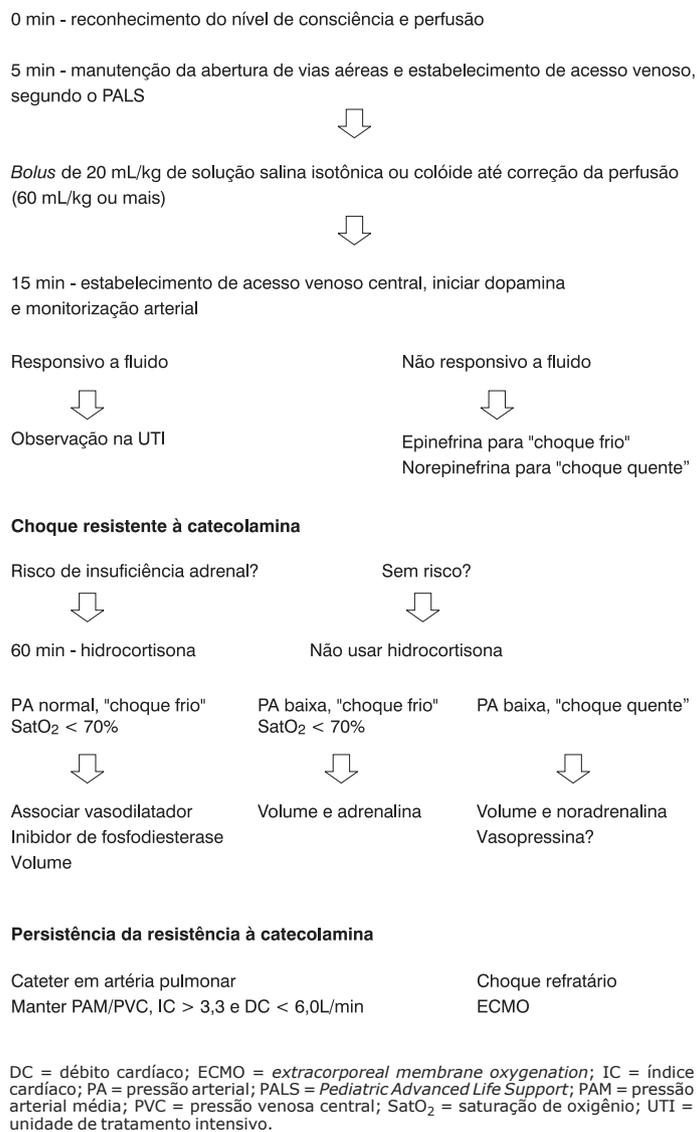
### **Abordagem do choque séptico**

As crianças com doença oncológica devem receber a mesma abordagem terapêutica do choque séptico recomendada pelos recentes *guidelines* da força-tarefa de choque séptico<sup>29</sup>, conforme o algoritmo a seguir.

### **Abordagem dos distúrbios da hemostasia sangüínea**

Distúrbios hemorrágicos e trombozes são complicações freqüentes na criança com câncer quando em estados infecciosos ou sépticos<sup>30</sup>. Os sangramentos são mais freqüentes nas leucemias, sendo menos comuns nos tumores sólidos. Fenômenos trombóticos podem ser encontrados em até 50% dos pacientes em exames de autópsia. Ocorrem alterações em quase todas as etapas da coagulação, como alterações quantitativas (plaquetopenia) e qualitativas (von Willebrand, uremia) das plaquetas; aumento dos fatores de coagulação V, VII, IX, XI e fibrinogênio; aumento dos produtos de degradação da fibrina devido à coagulopatia de consumo; diminuição dos fatores dependentes de vitamina K; aumento do complexo trombina-antitrombina; alteração da fibrinólise; e diminuição da produção hepática de anticoagulantes (antitrombina III, proteína C e S)<sup>31</sup>. Além disso, a presença de cateteres e complicações, como sepse e resposta inflamatória sistêmica, pode aumentar ainda mais o risco de tromboembolismo. A invasão tumoral também pode causar sangramentos localizados, às vezes de difícil controle, levando ao choque hipovolêmico em razão da abundante perda sangüínea.

Apesar de os fatores de coagulação usualmente estarem com produção aumentada devido ao estímulo carcinogênico, os dependentes de vitamina K (II, V, IX e X) podem estar diminuídos em função de desnutrição, infiltração hepática, uso de anticoagulantes e antibioticoterapia. O tratamento é feito



**Figura 1** - Algoritmo da abordagem terapêutica do choque séptico

com a transfusão de plasma (10-15 mL/kg), vitamina K(5-10 mg) e crioprecipitado (1 U/5 kg), que é rico em fator de von Willebrand, fibrinogênio, fibronactina e fator XIII24, complexo protrombínico e fator VII.

**Abordagem da plaquetopenia**

Vários fatores podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de plaquetopenia na criança com câncer, como a invasão da medula óssea, a quimioterapia, a radiação, a sepse e a coagulação intravascular disseminada<sup>32</sup>. A principal manifestação clínica é o sangramento das mucosas, petéquias, equimoses, epistaxe, sangramento gastrointestinal e urogenital. Usualmente, sangramento espontâneo não ocorre, a menos que as plaquetas caiam abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>. Alguns estudos relatam níveis seguros de 5.000-10.000/mm<sup>3</sup>

em pacientes com leucemia recebendo quimioterapia. A Tabela 3 apresenta as principais indicações de transfusão de plaquetas e os limiares utilizados em cada situação clínica.

Plaquetas em número adequado, porém com alteração da função, podem ocorrer por desenvolvimento de doença de von Willebrand em pacientes com leucemias, linfomas e tumores sólidos, como neuroblastomas, e estão relacionadas a uma reação auto-imune<sup>34</sup>. A manifestação clínica é semelhante à doença hereditária, com sangramentos de mucosas, gastrointestinal e de ferida cirúrgica. O paciente apresenta prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) com tempo de sangramento normal. O tratamento é realizado com uso de desmopressina (DDAVP), transfusão do fator de von Willebrand e uso de imunoglobulina. A uremia decorrente da insuficiência renal aguda ou crônica também

**Tabela 3** - Indicações de transfusão de plaquetas

Indicação da transfusão	Limiar
Sangramento mucocutâneo/gastrointestinal	> 50.000/mm <sup>3</sup>
Leucemias	
Indução da quimioterapia	> 20.000/mm <sup>3</sup>
Leucemia aguda	> 5.000-10.000/mm <sup>3</sup>
Profilaxia-assintomático	> 5.000/mm <sup>3</sup>
Cirurgia extensa	> 50.000/mm <sup>3</sup>
Procedimento invasivo	
Pequeno porte	> 50.000/mm <sup>3</sup>
Grande porte	> 20.000/mm <sup>3</sup>

Fonte: Modificado de DeSancho MT et al.<sup>33</sup>.

pode ser causa de disfunção plaquetária e sangramentos, e o uso de diálise pode amenizar o quadro.

### Referências

- 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.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. *Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
- Tamburro R. *Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome*. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:1234-40.
- 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.
- Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman AM, Morales R, et al. *Consenso manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre: rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia*. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22 Supl 2:S79-S113.
- Hallahan AR, Shaw PJ, Rowell G, O'Connell A, Schell D, Gillis J. *Improved outcome of children with malignance admitted to a pediatric intensive care unit*. *Crit Care Med*. 2000;28:3718-21.
- Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson 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.
- 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.
- 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.
- Lopez FA, Sanders CV. *Recognizing cutaneous signs of infection in immunocompromised patients*. *Abstr Hematol Oncol*. 2003;6:19-26.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. *Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection*. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1249-72.
- Naoum FA, Martins LTV, Castro NS, Barros JC, Chiattoni CS. *Perfil microbiológico dos pacientes nos primeiros trinta dias pós transplante de medula óssea do Serviço de Transplantes da Santa Casa de São Paulo*. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002;24:91-6.
- Vincent JL. *Give your patient a fast hug (at least) once a day*. *Crit Care Med*. 2005;33:1225-9.
- Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Gubina M, Derganc M. *Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 values for predicting bacteremia and clinical sepsis in febrile neutropenic children with cancer*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:413-5.
- Renoult E, Buteau C, Turgeon N, Moghrabi A, Duval M, Tapiero B. *Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer?* *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43:224-8.
- 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.

17. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, et al. [Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients](#). *Ann Hematol*. 2003;82 Suppl 2:S105-17.
18. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, Peled N, Hofman Y, Kapelushnik J, Leibovitz E. [Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols](#). *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:469-73.
19. Lai HP, Hsueh PR, Chen YC, Lee PI, Lu CY, Lu MY, et al. [Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan](#). *J Microbiol Immunol Infect*. 2003;36:197-202.
20. Celkan T, Ozkan A, Apak H, Diren S, Can G, Yuksel L, et al. [Bacteremia in childhood cancer](#). *J Trop Pediatr*. 2002;48:373-7.
21. Garnica M, Nucci M [Epidemiology, treatment and prophylaxis of infections in chronic lymphocytic leukemia](#). *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2005;27:290-300.
22. Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, et al. [Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party \(AGIHO\) of the Germany Society of Hematology and Oncology \(DGHO\)](#). *Ann Hematol*. 2003;82 Suppl 2:S141-8.
23. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. [The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease low risk of bacteremia and complications of sepsis](#). *Cancer*. 1996;77:791-9.
24. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. [Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer](#). *Clin Infect Dis*. 2006;42:597-607.
25. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. [A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer](#). *Am J Med*. 2000;108:282-9.
26. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh TJ, et al. [Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts](#). *Clin Infect Dis*. 2007;44:402-9.
27. Liang DC, Chen SH, Lean SF. [Role of granulocyte colony-stimulating factor as adjunct therapy for septicemia in children with acute leukemia](#). *Am J Hematol*. 1995;48:76-81.
28. Sachdeva RC, Jefferson LS, Coss-Bu J, Brody BA. [Resource consumption and the extent of futile care in a pediatric intensive care setting](#). *J Pediatr*. 1996;128:742-7.
29. Carcillo J. [What's new in the pediatric intensive care medicine](#). *Pediatr Crit Care Med*. 2006;34:S183-190.
30. Goad KE, Gralnick HR. [Coagulation disorders in cancer](#). *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10:457.
31. Pizzo PA. [Infectious complications in the pediatric cancer patient](#). In: Pizzo PA, Poplack DA, editores. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1069-114.
32. Johnson MJ. [Bleeding, clotting, and cancer](#). *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997;9:294-301.
33. DeSancho MT, Rand JH. [Bleeding and thrombotic complications in critically ill patients with cancer](#). *Crit Care Clin*. 2001;17:599-622.
34. Veyradier A, Jenkins CS, Fressinaud E, Meyer D. [Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management](#). *Thromb Haemost*. 2000;84:175-82.

## Correspondência:

Núbia Mendonça

Av. Prof. Magalhães Neto, 1450, Pituba

CEP 41820-010 – Salvador, BA

E-mail: nubia@clinicaonco.com.br