

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Clara Ferreira Salazar

Linda Nizar Elias

**NEUTROPENIA FEBRIL E INFECÇÕES BACTERIANAS DE
CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS
PEDIÁTRICOS**

São Paulo

2024

Clara Ferreira Salazar

Linda Nizar Elias

**NEUTROPENIA FEBRIL E INFECÇÕES BACTERIANAS DE
CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS
PEDIÁTRICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Celia Aparecida
Marques Pimenta

São Paulo

2024

S153n Salazar, Clara Ferreira
Neutropenia febril e infecções bacterianas de corrente sanguínea em
pacientes oncológicos pediátricos / Clara Ferreira Salazar, Linda Nizar
Elias. - 2024.

26 p. : il.,P&B.
Orientador: Prof. Dra. Célia Aparecida Pimenta Marques.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo
Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.

1. Câncer infantil. 2. Neutropenia febril. 3. Infecções bacterianas. I.
Elias, Linda Nizar. II. Marques, Celia Aparecida Pimenta. III.
Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 618.92994

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

Clara Ferreira Salazar

Linda Nizar Elias

**NEUTROPENIA FEBRIL E INFECÇÕES BACTERIANAS DE
CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS
PEDIÁTRICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Celia Aparecida Marques Pimenta

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Profa. Dra. Celia Aparecida Marques Pimenta

Orientadora

Profa. Dra. Debora Driemeyer Wilbert

Avaliadora

Prof. Dr. Henrique Mantoan

Avaliador

Conceito Final

Clara Ferreira Salazar, Linda Nizar Elias, Celia Aparecida Marques Pimenta. *Neutropenia febril e infecções bacterianas de corrente sanguínea em pacientes oncológicos pediátricos*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O câncer é uma doença de proliferação celular desordenada e incontrolada, que promove a reprodução de células anormais. O câncer infantil tem uma proliferação mais rápida, porém uma melhor resposta ao tratamento, quando comparado aos adultos. O tratamento quimioterápico tem como base o dano ao DNA celular e há um risco de haver danos às células saudáveis do organismo, o que provoca uma imunossupressão nos pacientes oncológicos, conhecida como neutropenia febril, que facilita a incidência de infecções bacterianas oportunistas como: *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas* e *Acinetobacter*.

OBJETIVOS: Investigar a relação entre a neutropenia febril e infecções bacterianas de corrente sanguínea em pacientes oncológicos pediátricos e estudar a resistência aos antimicrobianos nessa população. **MÉTODOS:** O trabalho é uma revisão de literatura de artigos selecionados na plataforma PubMed, publicados no período de 2018 a 2023. A busca foi realizada utilizando-se os descritores: “pediatric cancer and bacterial infections”, “pediatric cancer and blood infections”, “child cancer and bacterial infections”.

DISCUSSÃO: A maioria das infecções de corrente sanguínea em crianças com câncer são causadas por patógenos originários da cavidade oral e gastrointestinal, e, embora haja um aumento nas infecções causadas por agentes Gram-positivos, os Gram-negativos continuam a ser os principais responsáveis pelas altas taxas de morbidade e mortalidade, principalmente devido à resistência antimicrobiana. O uso empírico de antibióticos, como as cefalosporinas, é justificado na neutropenia febril, mas deve ser monitorado para evitar resistência. Além disso, estudos sugerem que a profilaxia antimicrobiana pode alterar a microbiota, contribuindo para infecções.

CONCLUSÃO: Observou-se o aumento de infecções por patógenos gram-positivos em pacientes com neutropenia febril e a resistência antimicrobiana, principalmente, de patógenos gram-negativos. As cefalosporinas, que são a principal escolha de tratamento das infecções, enfrentam resistência em várias cepas bacterianas.

Palavras-chave: câncer infantil. quimioterapia. neutropenia febril. infecções bacterianas.

ABSTRACT

BACKGROUND: Cancer is a disease characterized by uncontrolled and disordered cell proliferation, leading to the reproduction of abnormal cells. Pediatric cancer has a faster proliferation rate but a better response to treatment compared to adults. Chemotherapy is based on damaging cellular DNA, which poses a risk of harming healthy cells in the body, resulting in immunosuppression in cancer patients, known as febrile neutropenia, which facilitates the incidence of opportunistic bacterial infections such as: *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, and *Acinetobacter*. The objective is to investigate the relationship between febrile neutropenia and bloodstream infections in pediatric oncology patients and to study antimicrobial resistance in this population.

METHODS: This work is a literature review of selected articles from the PubMed platform, published from 2018 to 2023. The search was conducted using the descriptors: "pediatric cancer and bacterial infections," "pediatric cancer and blood infections," and "child cancer and bacterial infections."

RESULTS AND DISCUSSION: Most bloodstream infections in children with cancer are caused by pathogens originating from the oral and gastrointestinal cavities. Although there is an increase in infections caused by Gram-positive agents, Gram-negative bacteria continue to be the main contributors to high morbidity and mortality rates, primarily due to antimicrobial resistance. The empirical use of antibiotics, such as cephalosporins, is justified in febrile neutropenia but must be monitored to avoid resistance. Additionally, studies suggest that antimicrobial prophylaxis may alter the microbiota, contributing to infections. **CONCLUSION:** An increase in infections caused by Gram-positive pathogens was observed in patients with febrile neutropenia, along with antimicrobial resistance, particularly among Gram-negative pathogens. Cephalosporins, which are the main treatment choice for infections, face resistance in various bacterial strains.

Keywords: Pediatric Cancer. Chemotherapy. Febrile Neutropenia. Bacterial infections

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	14
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	22

NEUTROPENIA FEBRIL E INFECÇÕES BACTERIANAS DE CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

FEBRILE NEUTROPENIA AND BLOODSTREAM BACTERIAL INFECTIONS IN PEDIATRIC ONCOLOGY PATIENTS

SALAZAR, Clara Ferreira¹

ELIAS, Linda Nizar²

PIMENTA, Celia Aparecida Marques³

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer é uma doença de proliferação celular desordenada e incontrolada, que promove a reprodução de células anormais. O câncer infantil tem uma proliferação mais rápida, porém uma melhor resposta ao tratamento, quando comparado aos adultos. O tratamento quimioterápico tem como base o dano ao DNA celular e há um risco de haver danos às células saudáveis do organismo, o que provoca uma imunossupressão nos pacientes oncológicos, conhecida como neutropenia febril, que facilita a incidência de infecções bacterianas oportunistas como: *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas* e *Acinetobacter*. **OBJETIVOS:** Investigar a relação entre a neutropenia febril e infecções bacterianas de corrente sanguínea em pacientes oncológicos pediátricos e estudar a resistência aos antimicrobianos nessa população. **MÉTODOS:** O trabalho é uma revisão de literatura de artigos selecionados na plataforma PubMed, publicados no período de 2018 a 2023. A busca foi realizada utilizando-se os descritores: “pediatric cancer and bacterial infections”, “pediatric cancer and blood infections”, “child cancer and bacterial infections”. **DISCUSSÃO:** A maioria das infecções de corrente sanguínea em crianças com câncer são causadas por patógenos originários da cavidade oral e gastrointestinal, e, embora haja um aumento nas infecções causadas por agentes Gram-positivos, os Gram-negativos continuam a ser os principais responsáveis pelas altas taxas de morbidade e mortalidade, principalmente devido à resistência antimicrobiana. O uso empírico de antibióticos, como as cefalosporinas, é justificado na neutropenia febril, mas deve ser monitorado para evitar resistência. Além disso, estudos sugerem que a profilaxia antimicrobiana pode alterar a microbiota, contribuindo para infecções. **CONCLUSÃO:** Observou-se o aumento de infecções por patógenos gram-positivos em pacientes com neutropenia febril e a resistência antimicrobiana, principalmente, de patógenos gram-negativos. As cefalosporinas, que são a principal escolha de tratamento das infecções, enfrentam resistência em várias cepas bacterianas.

Palavras-chave: câncer infantil. quimioterapia. neutropenia febril. infecções bacteriana

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. academico.cfsalazar@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. lindaelias02@gmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – cpimenta@prof.unisa.br

ABSTRACT

BACKGROUND: Cancer is a disease characterized by uncontrolled and disordered cell proliferation, leading to the reproduction of abnormal cells. Pediatric cancer has a faster proliferation rate but a better response to treatment compared to adults. Chemotherapy is based on damaging cellular DNA, which poses a risk of harming healthy cells in the body, resulting in immunosuppression in cancer patients, known as febrile neutropenia, which facilitates the incidence of opportunistic bacterial infections such as: *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, and *Acinetobacter*. The objectives are to investigate the relationship between febrile neutropenia and bloodstream infections in pediatric oncology patients and to study antimicrobial resistance in this population.

METHODS: This work is a literature review of selected articles from the PubMed platform, published from 2018 to 2023. The search was conducted using the descriptors: "pediatric cancer and bacterial infections," "pediatric cancer and blood infections," and "child cancer and bacterial infections."

RESULTS AND DISCUSSION: Most bloodstream infections in children with cancer are caused by pathogens originating from the oral and gastrointestinal cavities. Although there is an increase in infections caused by Gram-positive agents, Gram-negative bacteria continue to be the main contributors to high morbidity and mortality rates, primarily due to antimicrobial resistance. The empirical use of antibiotics, such as cephalosporins, is justified in febrile neutropenia but must be monitored to avoid resistance. Additionally, studies suggest that antimicrobial prophylaxis may alter the microbiota, contributing to infections. **CONCLUSION:** An increase in infections caused by Gram-positive pathogens was observed in patients with febrile neutropenia, along with antimicrobial resistance, particularly among Gram-negative pathogens. Cephalosporins, which are the main treatment choice for infections, face resistance in various bacterial strains.

Keywords: Pediatric Cancer. Chemotherapy. Febrile Neutropenia. Bacterial infections.

1 INTRODUÇÃO:

Atualmente, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) do país, a incidência de câncer infantil no Brasil chega a ser de 12 mil novos casos por ano¹.

O câncer é uma doença de proliferação celular desordenada e incontrolada, que promove a reprodução de células anormais e que pode se manifestar em qualquer parte do corpo². Possui múltiplas etiologias, incluindo mutações genéticas no DNA da célula, envelhecimento e fatores de exposição ambiental (produtos químicos, radiação) ou hábitos de vida (etilismo,

tabagismo), sendo que tumores na infância estão menos relacionados às duas últimas etiologias citadas¹.

Apesar do conceito da doença ser o mesmo para as manifestações em adultos e crianças, o câncer infantil adota algumas características próprias e distintas que conferem uma proliferação mais rápida da doença, porém uma melhor resposta ao tratamento, quando comparado aos adultos. Isso ocorre porque as células do corpo de uma criança ainda se assemelham muito às células de origem embrionária, que não conseguem sofrer maturação após uma mutação e são tratadas como indiferenciadas. Portanto, as células cancerígenas nas crianças se multiplicam com maior rapidez e com desordem das fases de desenvolvimento celular. Tal patologia pode adquirir diferentes expressões a depender da sua localização e do tecido originário. No caso do câncer na infância, as manifestações mais recorrentes são: leucemias, linfomas (Hodgkin ou não Hodgkin), neuroblastomas, rhabdomiosarcomas, retinoblastomas, sarcomas de Ewing e tumores de Wilms^{1,2}.

Dependendo da manifestação da doença, os medicamentos quimioterápicos são uma das formas de tratamento. Esse tipo de fármaco, em suas diversas classes, tem como principal alvo biológico a molécula de DNA das células do corpo, sobretudo as das células cancerígenas^{3,4,5}. Sendo o dano ao DNA celular o principal mecanismo de citotoxicidade de agentes antitumorais, o risco de prejudicar as células saudáveis do organismo sempre foi visualizado por diversos ensaios clínicos desde o surgimento dos primeiros quimioterápicos, como a mostarda nitrogenada, que apresentou um grave quadro de supressão linfóide e mielóide ao uso no combate a tumores³. Embora haja, cada vez mais, uma maior preocupação no desenvolvimento terapêutico antitumoral baseado na diferenciação molecular e na taxa de replicação entre as células saudáveis e as cancerígenas, ainda são aplicados tratamentos que, de alguma forma danificam o DNA das células normais^{3,4,5}. Portanto, o dano celular causado pelos quimioterápicos, juntamente com o longo período de internação e a imunossupressão comum em pacientes oncológicos, facilitam a incidência de infecções bacterianas oportunistas^{6,7,8}.

O fenômeno de neutropenia é uma manifestação comum e está relacionada aos defeitos da medula óssea associados a diminuição de eritrócitos e plaquetas, mas pode ser definido como uma redução do número de neutrófilos (leucócitos específicos) no sangue. Esse tipo de mielossupressão tem como possíveis causas a anemia aplásica, leucemia, mielodisplasia, anemia megaloblástica e tratamentos quimioterápicos, dentre outras. Pacientes com câncer que recebem terapia antineoplásica citotóxica suficiente para afetar adversamente a mielopoiese tendem a cursar com um quadro de neutropenia como uma das complicações frequentes do tratamento. Por isso, a neutropenia, mantém-se também como uma das toxicidades mais comumente relacionadas como fator limitante na administração de terapêutica sistêmica antineoplásica. Os neutrófilos são essenciais para a resposta imune primária (inata), defendendo continuamente as barreiras mucocutâneas e, uma vez reduzidos no organismo, colocam o paciente em risco de infecção invasiva devido a colonização de bactérias e/ou fungos que translocam através das superfícies das mucosas, sobretudo a intestinal. Como a magnitude da resposta inflamatória mediada por neutrófilos pode ser silenciada em pacientes neutropênicos, uma febre pode ser o primeiro e único sinal de infecção. Assim, denomina-se Neutropenia Febril (NF) o episódio de redução na contagem de neutrófilos no sangue para combater algum tipo de patógeno infeccioso, geralmente bacteriano, que cursa com febre como uma das únicas manifestações indicativas de tal infecção. É estimado que 10-50% dos pacientes com tumores sólidos, e mais de 80% dos portadores de neoplasias hematológicas, desenvolverão febre em pelo menos um episódio de neutropenia ao longo do tratamento quimioterápico⁹.

Alguns guidelines atuais de grandes instituições, como da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *American Society of Hematology* (ASH) e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) definem febre em um doente neutropênico como uma única medição de temperatura oral ou timpânica $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, ou uma temperatura equivalente a 38.0°C por mais de uma hora (normalmente em 3 medições). Além disso, é tecnicamente definido como neutropenia uma contagem de neutrófilos <500 cél/microL ou <1.000 cél/microL com previsão de queda para

menos de 500 cél/microL nas 48h seguintes. Uma contagem <100 cél/microL é considerada “neutropenia profunda” para alguns autores^{9, 10}.

Em um episódio de NF, as infecções bacterianas são a causa mais recorrente e os patógenos bacterianos mais comuns incluem infecções por bactérias gram-positivas, como espécies de *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*. Porém, no Brasil, há uma tendência ao predomínio de infecções pelo grupo de bactérias Gram-negativas, como *E.coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*. Essas bactérias são adaptadas e possuem mecanismos de fuga dos efeitos tóxicos dos antibióticos^{7,11,12,13}. Na neutropenia prolongada (>7 dias), o risco de infecções fúngicas aumenta, inicialmente por “leveduras” da microbiota intestinal, como *Cândida sp.*, e posteriormente “bolores” inalados, como *Aspergillus* e *Fusarium*^{9, 10}.

Infecções nosocomiais (adquiridas no hospital, podem ser provocadas por bactérias ou por fungos) incidem, sobretudo, em pacientes internados em estado grave e por longos períodos, como pacientes oncológicos em tratamento prolongado. O aumento das infecções hospitalares pode ser esclarecido, entre outros fatores, pela ocorrência da pandemia de Covid-19, que no período de 2020-2021 promoveu um aumento do número de amostras isoladas de bactérias resistentes a antibióticos que foram enviados por laboratórios de saúde pública de diversos estados do país para análise aprofundada no Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), que atua como laboratório de retaguarda da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Sub-rede RM), instituída pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pelo Ministério da Saúde (MS)¹³.

Uma possível explicação é o aumento no uso de antibióticos nos hospitais durante a emergência sanitária, que foi apontada em pesquisas no Brasil e no exterior, por alguns trabalhos, sugerindo prescrição exagerada, o que causaria a resistência ao tratamento de variadas bactérias. Estudos da época indicaram que houve tratamento com antibióticos em mais de 70% dos pacientes internados por Covid-19, enquanto a presença de coinfeções causadas por bactérias foi estimada em 8%. Apesar de, na época, avisos aos

serviços de saúde serem publicados, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), lembrando que antibióticos não são indicados no tratamento de rotina da Covid-19, já que a doença é causada por vírus e esses medicamentos atuam apenas contra bactérias, foi realizado o uso indiscriminado que culminou em um grande fator para aumentar a incidência e prevalência de infecções hospitalares¹³.

A melhor escolha de terapia antimicrobiana empírica para o tratamento da neutropenia febril depende de múltiplos fatores como: avaliação clínica do paciente, drogas disponíveis e seus custos, epidemiologia e antibiogramas comuns à cada região; além disso, a terapia escolhida deve apresentar uma boa cobertura de ação dentro do espectro bacteriano, mas sem contribuir para o aumento da resistência bacteriana, e levar em conta a realização de uma estratificação de risco através da aplicação de escalas que variam de acordo com cada hospital e as especificidades da população de cada área. Assim, a partir dessa análise, pacientes classificados como de alto risco devem receber uma monoterapia com β -lactâmico antipseudomonas, cefalosporina de quarta geração ou carbapenêmicos, sendo que os dois últimos apresentam os melhores resultados contra a maioria dos agentes gram-negativos e gram-positivos, reduzindo a necessidade do uso de glicopeptídeo em associação. Já para pacientes clinicamente instáveis, com suspeita de infecção resistente ou colonizados por bactérias resistentes é necessário o uso de dois agentes anti-gram negativos ou a associação de um anti-gram negativo com glicopeptídeo. E por fim, para pacientes de baixo risco e não colonizados por agentes multidroga resistentes pode-se considerar um seguimento ambulatorial com administração de antibioticoterapia oral, mantendo-se um acompanhamento contínuo e evitando o uso de beta-lactâmicos e carbapenêmicos, para conter o surgimento de bactérias resistentes^{14, 15, 16}.

No entanto, embora haja uma grande gama de antibacterianos disponíveis, sabe-se que atualmente as taxas de resistência aos tratamentos estão cada vez mais altas na população em geral, principalmente devido ao uso indiscriminado de antibióticos¹². Portanto, para desacelerar o aumento do surgimento de bactérias multi-resistentes é necessário conscientizar a população da importância do uso correto desses medicamentos, que devem

ser adquiridos apenas sob prescrição médica, a qual deve ser seguida rigorosamente em relação a horários, posologia e quantidade de dias. Todavia, quando se pensa em crianças em tratamentos oncológicos, estudar e prevenir essa resistência se torna ainda mais importante devido a maior facilidade com a qual crianças adquirem infecções, em decorrência da falta de hábitos de higiene e de comportamentos da infância, como levar as mãos ou objetos à boca com frequência e, somado a isso, o tempo prolongado de internação, representa uma exposição muito grande a um amplo número de cepas resistentes comuns nos ambientes hospitalares.

Portanto, o estudo desse tema é importante não só para entender a intrínseca relação entre o desequilíbrio do sistema imune e a propensão de tornar patológicos os microrganismos que normalmente estão de forma fisiológica na microbiota, mas também para avaliar a ocorrência de infecções resistentes nessa população específica, apresentando-se como uma ferramenta para facilitar a criação de protocolos e diretrizes para a prevenção e a redução do número desses agravos de saúde.

O objetivo principal do estudo é investigar a relação entre a neutropenia febril e infecções bacterianas de corrente sanguínea em pacientes oncológicos pediátricos. Já os objetivos específicos incluem estudar a resistência aos antimicrobianos nas infecções hospitalares de crianças em longos períodos de internação e avaliar o papel da neutropenia febril no aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas de corrente sanguínea em crianças em tratamento quimioterápico.

2 METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida na forma de uma revisão de literatura, realizada a partir de uma ampla busca por artigos na plataforma eletrônica de dados PubMed, utilizando os descritores, definidos a partir da plataforma DeCS/MeSH: “pediatric cancer”, “bacterial infections”, “blood infections” e “child cancer”. Esses descritores foram ligados pelo operador booleano “and” para formar os três segmentos de pesquisa de artigos na plataforma PubMed: “pediatric cancer and bacterial infections”, “pediatric cancer and blood infections”, “child cancer and bacterial infections”. A partir dos resultados de

busca usando a combinação de descritores e operadores booleanos, todos os artigos encontrados foram salvos em dados, no formato de tabela, usando o instrumento Excel. A seleção dos artigos científicos que posteriormente foram analisados foi baseada em critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos: publicados na plataforma PubMed a partir de 2018, ano em que a Sociedade Brasileira de Pediatria publicou as “diretrizes para o manejo inicial da neutropenia febril, após quimioterapia, em crianças e adolescentes”, até 2023; publicados nas línguas portuguesa e inglesa; relacionados a infecções bacterianas de corrente sanguínea na área de oncologia pediátrica e relacionados aos efeitos imunossupressores do tratamento quimioterápico em crianças, principalmente a neutropenia febril. Já os critérios de exclusão foram artigos relacionados a: infecções bacterianas sanguíneas em adultos; infecções bacterianas sanguíneas em crianças que não estão em tratamento oncológico e infecções virais ou fúngicas na área de oncologia pediátrica. Foram selecionados 10 artigos, que foram analisados por meio dos seguintes elementos textuais que os compõem: introdução, materiais e métodos e resultados/discussão, sendo esse último o de maior relevância para composição de dados do presente trabalho. E os 5 principais foram organizados, a partir do preenchimento de uma tabela bibliométrica com os seguintes dados: título do artigo, autor(es), ano de publicação, tipo de pesquisa, população estudada e principais achados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela a seguir (tabela 1) apresenta um resumo dos principais achados de cinco artigos que foram selecionados de acordo com sua relevância para atender aos objetivos do presente estudo, com foco na neutropenia febril em pacientes oncológicos pediátricos e na resistência antimicrobiana. A seleção dos artigos levou em consideração a qualidade metodológica dos estudos e a atualidade das informações. Os achados descritos na tabela fornecem uma visão geral das taxas de incidência de infecções bacterianas e da evolução da resistência antimicrobiana na população estudada.

Tabela 1: apresenta título, autores, ano de publicação, tipo de estudo, população estudada e principais achados de cada artigo.

Título	Autor	Ano	Estudo	População estudada	Achados
Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes ¹⁷ .	Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH.	2020	Coorte	Crianças em tratamento oncológico em Chicago.	Há um aumento na prevalência de ICS por agentes Gram-positivos como <i>Streptococcus viridans</i> . E bactérias gram-negativas MDR foram associadas com maiores taxas de morbidade e mortalidade.
Prevalence, Epidemiology, Etiology, and Sensitivity of Invasive Bacterial Infections in Pediatric Patients Undergoing Oncological Treatment: A Multicenter Nationwide Study ¹⁸	Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Gietka A, Dembowska-Baginska B, Semczuk K, et al.	2021	Coorte	Menores de 18 anos com diagnóstico de câncer na Polônia	Enterobactérias são os agentes mais comuns das infecções em crianças com câncer. Um terço das crianças acompanhadas pelo estudo tiveram pelo menos uma ICS durante o tratamento.

					Também foi encontrado um alto nível de resistência a cefalosporinas
A prediction model for bacteremia and transfer to intensive care in pediatric and adolescent cancer patients with febrile neutropenia ¹⁹	Alali M, 2022 Mayampurath A, Dai Y, Bartlett AH.	Coorte	Pacientes oncológicos pediátricos de Chicago.		Os fatores de risco para ICS são temperatura corporal elevada, hipotensão, neutropenia e ICS prévia. Pacientes com leucemia mieloide aguda apresentam maior risco de desenvolverem ICS.
Diagnostic Yield of Initial and Consecutive Blood Cultures in Children With Cancer and Febrile Neutropenia ²⁰	Haeusler GM, De Abreu Lourenco R, Clark H, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE, et al.	2021 Coorte	Crianças em 8 centros na Austrália		13% dos 858 episódios de NF que ocorreram em 462 crianças avaliadas no estudo associaram-se a pelo menos uma ICS e 2/3 das ICS pós-antibiótico foram

					associadas a um novo episódio de febre e instabilidade clínica. Predomínio de agentes gram-positivos.
Bacteremia in Febrile, Non-neutropenic, and Well-appearing Children With Cancer ²¹ .	Beauchemin M, Marshall AF, Ricci AM, Lopez ID, Yao Y, Lee A, et al.	2022	Coorte	Crianças com câncer e NF em Nova York.	Entre os pacientes estudados, 50% dos episódios febris tinham sintomas de IVAS. Mais da metade das ICS foram causadas por agentes gram-positivos. 14 bactérias foram isoladas e a maioria das Gram-positivas e todas as Gram-negativas eram resistentes a cefalosporinas

*MDR = bactérias multidroga-resistentes | ICS = infecção de corrente sanguínea | NF = neutropenia febril

Estudos atuais tentam indicar, mais precisamente, a etiologia dos patógenos causadores de infecções de corrente sanguínea (ICS) em crianças internadas em tratamento oncológico. Alali et al. demonstrou que apenas metade dos patógenos que causaram ICS na população estudada eram bactérias tradicionais da pele.¹⁸ Em contrapartida, o resto das cepas bacterianas identificadas nas ICS desses pacientes foram bactérias comumente encontradas na cavidade oral e gastrointestinal.¹⁸ Essas descobertas destacam e apoiam a hipótese de que a origem da ICS pode ser a translocação de bactérias através das barreiras mucosas danificadas por citotóxicos dos regimes de quimioterapia.¹⁸

Resultados semelhantes foram relatados por Caniza et al. e explicados pela exposição à terapia antibiótica de amplo espectro, causando uma mudança na flora normal para bactérias Gram-negativas patogênicas, especialmente em crianças com mucosite induzida por quimioterapia, quando rompe a barreira anatômica da mucosa e permite a entrada de microrganismos na submucosa.¹⁸

Alguns estudos recentes, como o coorte de Beauchemin et al., demonstram uma mudança no padrão das infecções de corrente sanguínea em pacientes oncológicos pediátricos, no qual há aumento de agentes etiológicos gram-positivos, que começam a se apresentar mais frequentemente do que as infecções causadas por agentes gram-negativos^{17,20,21}. No entanto, a grande maioria ainda aponta as bactérias gram-negativas, majoritariamente as enterobactérias, como as principais responsáveis pelas infecções e pelas taxas de morbidade e mortalidade nessa população, devido aos seus mecanismos de resistência aos antimicrobianos, principalmente as cefalosporinas, classe de antimicrobianos muito importante para o tratamento empírico da neutropenia febril.^{18,21,22,23}

A taxa alarmante de bactérias MDR, especialmente dentro de cepas Gram-negativas, são a principal preocupação para crianças com câncer, uma vez que o surgimento de padrões de resistência influencia a seleção empírica de antibióticos para NF.^{18,22,23} Sobre a resistência a antimicrobianos, pesquisas analisam a susceptibilidade de cepas Gram-negativas e Gram-positivas. O alto

nível de resistência em bactérias Gram-negativas foi mais apresentado no uso de Cefalosporinas e Piperacilina Tazobactam, embora estas drogas representem a primeira linha de terapia empírica para neutropenia febril, dentre o grupo de antibióticos, em muitos serviços de saúde.¹⁸

Além disso, a administração empírica de Vancomicina foi indicada e pode ser justificada enquanto aguarda os resultados da cultura, pois estudos indicam que os pacientes oncológicos pediátricos suscetíveis a ICS, em sua maioria, eram sensíveis ao uso desta droga.^{17,18} Porém, o seu uso empírico em caso de febre neutropênica prolongada não é recomendado e só deve ser usado nos casos em que se suspeita de infecção por Gram-positivos.¹⁷

Alguns estudos anteriores já ressaltaram a consolidação da descoberta de que pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) e NF têm maior probabilidade de desenvolver ICS em comparação com pacientes com outros diagnósticos subjacentes, já que pacientes com LMA recebem tratamento mais intensivo, com regimes quimioterápicos maiores de citarabina, do que outros pacientes oncológicos, o que pode levar a durações mais longas de neutropenia e, portanto, maior risco de complicações infecciosas^{17,19}. A partir dessa informação, pesquisas indicaram que a associação de ICS causadas por *Streptococcus* do grupo *viridans* (SGV) ocorre com mais frequência em pacientes com malignidades hematológicas que receberam altas doses de citarabina como parte de seu protocolo de quimioterapia contra LMA do que faz em pacientes com regimes comumente usados para tumores sólidos. Assim, é lançada a hipótese de que o uso ilimitado de profilaxia antimicrobiana em pacientes com NF de alto risco poderia estar contribuindo para isso, ao alterar a microbiota desses pacientes.¹⁷

Entretanto, muitos estudos apontam uma alta associação entre a neutropenia febril e as infecções de corrente sanguínea, sendo que existem altas taxas de incidência dessas infecções em pacientes oncológicos pediátricos neutropênicos²⁰. Portanto, a neutropenia severa é um importante fator de risco para infecções bacterianas, juntamente com o uso de cateter externo, muito comum em pacientes internados^{21,22}. Dessa forma, as evidências apontam para dois caminhos essenciais, porém contraditórios: fazer o uso de

terapia antimicrobiana empírica para as crianças em tratamentos oncológicos neutropênicos ou evitar o uso excessivo de antibióticos, para prevenir o surgimento de cepas MDR.

Em uma tentativa de solucionar esse dilema, Ojha et.al. desenvolveu um coorte para avaliar a aplicabilidade e validade da Previsão de Complicações em Crianças e Jovens Neutropênicos com Câncer (PICNICC), que consiste em um modelo de regras de decisão que facilita a administração individual de antibióticos, o que ajuda a distinguir os pacientes para os quais a antibioticoterapia é indicada. O estudo apontou a necessidade de refinamentos contínuos para otimização e atualização dos critérios desse sistema, sendo necessário identificar preditores que aumentam o benefício líquido em limites mais baixos, por exemplo, biomarcadores. Porém, enquanto esses aprimoramentos ainda não são alcançados, defendeu-se a importância de tratar todas as crianças em circunstâncias neutropênicas, a fim de evitar complicações infecciosas²⁴.

Outra forma de evitar o uso inadequado de antibióticos é a estratificação de risco de cada paciente. Haeusler et.al traz em seu estudo que a falha na categorização dos pacientes de baixo risco representa uma oportunidade perdida para o uso da monoterapia empírica em detrimento da terapia dupla, ou seja, leva à prescrição incorreta de um tratamento que deve ser reservado para pacientes que são clinicamente instáveis, quando há suspeita de infecção resistente ou para centros com alta taxa de patógenos resistentes²⁵.

Dessa forma, é necessária a criação de uma ferramenta que auxilie a identificar os fatores de risco para os pacientes que apresentam maior susceptibilidade a desenvolver ICS e poder promover um nível apropriado de cuidado na prevenção destas intercorrências durante o tratamento oncológico dos pacientes em questão. Sendo assim, alguns critérios devem ser estabelecidos para a criação de um modelo de previsão de risco que seja fácil de usar, amplamente aplicável e clinicamente relevante.¹⁹ Crianças e adolescentes com febre mais alta (temperatura máxima > 38°C por mais de 1h) e hipotensão na apresentação apresentam risco aumentado de ICS e transferência para UTI. Ter uma ICS anterior é um fator de risco adicional para

o desenvolvimento de uma ICS subsequente.^{19,22,23,24} Um sistema de estratificação de risco simples, confiável e seguro terá potencial para reduzir significativamente as taxas de hospitalização e o tempo de internação hospitalar sem aumentar a mortalidade geral, além de facilitar a administração de antibióticos e a alta hospitalar entre pacientes oncológicos pediátricos com NF.^{18,19}

4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com tudo isso, ao encontrar que infecções bacterianas de corrente sanguínea são mais frequentes em pacientes com malignidades hematológicas, devido ao seu tratamento mais agressivo, que prolonga o período de neutropenia, nosso trabalho concluiu que a NF é um importante fator de risco para ICS nos pacientes oncológicos pediátricos. Embora, tenha sido encontrado o início de uma mudança no padrão das infecções, os principais agentes etiológicos ainda são as bactérias gram-negativas, sendo esses os patógenos de maior virulência e com maior número de mecanismos de resistência a antibióticos. A principal classe de antimicrobianos a apresentar várias cepas resistentes foram as cefalosporinas, muito importantes para o tratamento empírico da neutropenia febril. Outro ponto concluído pelo estudo foi a necessidade de existir um sistema de estratificação de risco que evite o uso indiscriminado de antibióticos e o aumento do número de bactérias MDR, mas que garanta a redução das taxas de morbidade e mortalidade das ICS em crianças neutropênicas devido ao tratamento quimioterápico, por permitir o uso do tratamento adequado para cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. A.C.Camargo Cancer Center. Câncer infantil. São Paulo; 2022. Acesso em 6 de maio de 2023: <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/infantil>
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer infantojuvenil. Brasília; 2022. Acesso em 6 de maio de 2023: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil>
3. Rocha CRR. Mecanismos de resistência à quimioterápicos em células tumorais. [Tese (Doutorado em Biotecnologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2015.
4. Riul S, Aguillar OM. Quimioterapia antineoplásica: revisão da literatura. REME rev. min. enferm.1999; 60-67.

5. You F, Gao C. DNA Damaging Agents in Cancer Therapy. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2019; 19 (9); 690.
6. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, Sarbu V, Arghirescu ST, Ciorica O, Bratosin F, Marincu I, Horhat FG. Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 25;12(8):1800.
7. da Silva TMF, Filho AMAC, Sousa Z da S, Rodrigues JAL, da Silva NVF, Filho MM de F, Pereira JRG, Araújo SM dos SP, Rodrigues STB, da Silva BN. Infecções hospitalares associadas a bacilos gram-negativos não fermentadores em unidade de terapia intensiva: revisão narrativa; 2021.
8. de Souza Pinheiro LF, Martins CPT, Martins CF, Caires, PTPRC, Aragão VS, Aragão, OS, Chaves, MC. Fatores de risco e mortalidade em pacientes criticamente enfermos com infecções por microrganismos multirresistentes. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021; 13(4), 7319.
9. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:56-93.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Acesso em 29 de março de 2024: www.nccn.org
11. Deliberali B, Myiamoto KN, Winckler Neto CHDP, Pulcinelli RSR, Aquino ARDC, Vizzotto BS, Santos RCV. Prevalência de bacilos Gram-negativos não fermentadores de pacientes internados em Porto Alegre-RS. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2011; 47, 529-534.
12. Yusuf K, Sampath V, Umar S. Bacterial Infections and Cancer: Exploring This Association And Its Implications for Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (4), 3110.
13. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Detecção de bactérias resistentes a antibióticos triplicou na pandemia. Rio de Janeiro; 2021. Acesso em 29 de março de 2024: <https://agencia.fiocruz.br/deteccao-de-bacterias-resistentes-antibioticos-t-ripliou-na-pandemia>
14. Organização mundial da saúde. Relatório sinaliza aumento da resistência a antibióticos em infecções bacterianas em humanos. Genebra; 2022. Acesso em 4 de abril de 2023: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2022-relatorio-sinaliza-aumento-da-resistencia-antibioticos-em-infeccoes-bacterianas>
15. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretrizes de manejo inicial da neutropenia febril, após quimioterapia, em crianças e adolescentes; 2018. Acesso em 28 de março de 2024: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Oncologia_-_20942d-Diretrizes_manejo_inicial_neutropenia_febril_pos_quimio__003_.pdf
16. Bochennek K, Hogardt M, Lehrnbecher T. Immune signatures, testing, and management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(3), 267-277

17. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020; 42(6), 445-451.
18. Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Gryniiewicz-Kwiatkowska O, Gietka A, Dembowska-Baginska B, Semczuk K, Dzierzanowska-Fangrat K, Czyzewski K, Dziedzic M, Wysocki M, Zalas-Wiecek P, Szmydki-Baran A, Hutnik L, Matysiak M, Pierlejewski F, Mlynarski W, Malas Z, Badowska W, Irga-Jaworska N, Bien E, Drozynska E, Bartnik M, Ociepa T, Urański T, Wawrykow P, Peregud-Pogorzelski J, Stolpa W, Sobol-Milejska G, Fraczkiewicz J, Salamonowicz M, Kazanowska B, Chybicka A, Chelmecka-Wiktorczyk L, Balwierz W, Zak I, Gamrot-Pyka Z, Woszczyk M, Tomaszewska R, Szczepanski T, Plonowski M, Krawczuk-Rybak M, Urbanek-Dadela A, Karolczyk G, Musial J, Chaber R, Kowalczyk J, Styczynski J. Prevalence, Epidemiology, Etiology, and Sensitivity of Invasive Bacterial Infections in Pediatric Patients Undergoing Oncological Treatment: A Multicenter Nationwide Study. *Microb Drug Resist*. 2021;27(1),53-63.
19. Alali M, Mayampurath A, Dai Y, Bartlett AH. A prediction model for bacteremia and transfer to intensive care in pediatric and adolescent cancer patients with febrile neutropenia. *Sci Rep*. 2022; 6;12(1),7429.
20. Haeusler GM, De Abreu Lourenco R, Clark H, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE, Mechinaud F, Alvaro F, Clark J, Padhye B, Phillips M, Super L, Tapp H, Walwyn T, Ziegler D, Phillips R, Worth LJ. Diagnostic Yield of Initial and Consecutive Blood Cultures in Children With Cancer and Febrile Neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021; 26;10(2),125-130.
21. Beauchemin M, Marshall AF, Ricci AM, Lopez ID, Yao Y, Lee A, Jin Z, Sulis ML. Bacteremia in Febrile, Non-neutropenic, and Well-appearing Children With Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022; 1;44(1), e194-e198.
22. Levene I, Castagnola E, Haeusler GM. Antibiotic-resistant Gram-negative Blood Stream Infections in Children With Cancer: A Review of Epidemiology, Risk Factors, and Outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(5),495-498.
23. Raad, Coralie, et al. "Trends in bacterial bloodstream infections and resistance in immuno-compromised patients with febrile neutropenia: a retrospective analysis." *European Journal of Pediatrics* 180 (2021): 2921-2930.
24. Ojha RP, Asdahl PH, Steyerberg EW, Schroeder H. Predicting bacterial infections among pediatric cancer patients with febrile neutropenia: External validation of the PICNICC model. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4).
25. Haeusler GM, Slavin MA, Bryant PA, Babl FE, Mechinaud F, Thursky KA. Management of fever and neutropenia in children with cancer: A survey of Australian and New Zealand practice. *J Paediatr Child Health*. 2018; 54(7),761-769.