

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

MARIANA ANTUNES FARIA LIMA

**PERFIL CLÍNICO MICROBIOLÓGICO DE PACIENTES NEUTROPÊNICOS
FEBRIS EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO NA UNIDADE DE INTERNAÇÃO
PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**

BELO HORIZONTE

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

MARIANA ANTUNES FARIA LIMA

**PERFIL CLÍNICO MICROBIOLÓGICO DE PACIENTES NEUTROPÊNICOS
FEBRIS EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO NA UNIDADE DE INTERNAÇÃO
PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Linha de Pesquisa: Infecções Adquiridas

Orientadora: Profa. Dra. Roberta Maia de Castro Romanelli

Corientadora: Profa. Dra. Karla Emília de Sá Rodrigues

BELO HORIZONTE

2019

L732p Lima, Mariana Antunes Faria.
Perfil clínico microbiológico de pacientes neutropênicos febris em tratamento oncológico na Unidade de Internação Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG [manuscrito]. / Mariana Antunes Faria Lima. - - Belo Horizonte: 2019.
62f.
Orientador (a): Roberta Maia de Castro Romanelli.
Coorientador (a): Karla Emília de Sá Rodrigues.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Risco. 2. Bacteriemia. 3. Neutropenia Febril Induzida por Quimioterapia. 4. Perfil de Saúde. 5. Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Romanelli, Roberta Maia de Castro. II. Rodrigues, Karla Emília de Sá. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WH 200

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

PERFIL CLÍNICO MICROBIOLÓGICO DE PACIENTES NEUTROPÊNICOS EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO NA UNIDADE DE INTERNAÇÃO PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

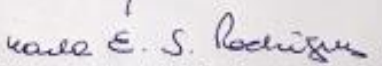
MARIANA ANTUNES FARIA LIMA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde.

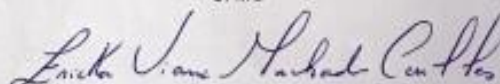
Aprovada em 16 de maio de 2019, pela banca constituída pelos membros:



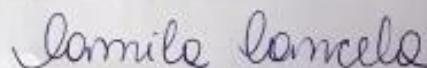
Prof.^a Roberta Maia de Castro Romanelli - Orientadora
UFMG



Prof.^a Karla Emilia de Sá Rodrigues - Coorientadora
UFMG



Prof.^a Ericka Viana Machado Carellos
UFMG



Prof.^a Camila Silva Peres Cancela
UFMG

Belo Horizonte, 16 de maio de 2019.

AGRADECIMENTOS

À Professora Roberta por todo incentivo desde a época de residência. Obrigada pela confiança e disponibilidade constantes.

À Professora Karla pela paciência e gentileza desde o meu primeiro dia como residente de pediatria. Obrigada por compartilhar suas ideias e permitir a extensão do conhecimento.

Às alunas Paula, Michelle e Thaís pela dedicação durante a coleta de dados.

Aos queridos pacientes que me ensinam diariamente a viver. Vocês são o motivo desse trabalho.

Ao Hospital das Clínicas e à Santa Casa, duas instituições que tenho a honra de trabalhar e que me incitam a dar sempre o meu melhor.

NOTA EXPLICATIVA

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a dissertação será apresentada sob a forma de dois artigos:

Artigo 1 (Revisão) – Revisão sistemática dos fatores de risco associados com complicações infecciosas em pacientes pediátricos oncológicos com neutropenia febril secundária à quimioterapia.

Artigo 2 (Original) – Estudo prospectivo dos fatores de risco para infecção em pacientes pediátricos com neoplasia maligna e neutropenia febril de uma unidade de pediatria de referência.

RESUMO

Introdução: Infecção é a principal complicação em crianças com doenças onco-hematológicas. O objetivo do estudo foi identificar os fatores associados com infecção documentada em crianças e adolescentes com neutropenia febril e câncer.

Métodos: foi realizado estudo prospectivo, de coorte que incluiu pacientes menores de 18 anos com neoplasia maligna e neutropenia febril nos meses de junho de 2016 a junho de 2018 tratados em um hospital de referência. As definições de infecção documentada foram baseadas nos critérios do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). Pacientes submetidos a transplante de células hematopoiéticas foram excluídos do estudo.

Resultados: 172 episódios neutropenina febril foram avaliados. A idade média foi de 7,3 anos (IQR 4,0 – 10,0) e 69 casos (32,7%) tinham leucemia linfóide aguda (LLA). Fatores identificados na análise univariada foram: sexo feminino, contagem de monócitos < 100 cel/mm³ no início do episódio, plaquetas < 50.000 no início do episódio, proteína C reativa (PCR) > 90 mg/dl no início do episódio, hemoglobina < 7mg/dl no início do episódio, dois episódios de neutropenia febril ou mais, primeiro pico febril internado e positividade da primeira hemocultura colhida. Na análise multivariada as variáveis que permaneceram como fatores de risco independentes foram: PCR no início do episódio febril > 90mg/dl (3,18 OR, IC95% 1,32; 7,68 p 0,01), primeiro pico febril internado (5,88 OR, IC95% 2,75; 12,57 <p 0,001) e primeira hemocultura colhida positiva (3,71 OR, IC95% 1,18; 11,61 p 0,025). A menor probabilidade de um paciente apresentar infecção documentada esteve relacionada a plaquetas > 50.000 no início do episódio febril (0,43 OR, IC95% 0,21; 0,88 p 0,021) e primeiro episódio de neutropenia febril (0,34 OR, IC95% 0,13; 0,92 p 0,034).

Conclusão: O presente estudo encontrou fatores de risco para infecção em pacientes neutropênicos febris utilizando parâmetros clínicos e laboratoriais acessíveis na prática médica diária.

Palavras-chave: risco, bacteremia, neutropenia febril, criança

ABSTRACT

ABSTRACT

Background: Infection is major problem for children with onco-hematological diseases. Our aim was to identify factors associated with documented infection, in children with febrile neutropenia and cancer.

Methods: We conducted a prospective, population-based cohort study that included children ≤ 18 years of age with onco-hematological diseases and febrile neutropenia between June 2016 and June 2018 treated at a reference center. Definition of documented infection was based on CDC criteria. Patients with hematopoietic stem cell transplantation were excluded.

Results: 172 episodes of febrile neutropenia were included. Median age was 7.3 (IQR 4.0-10.0) years and 69 (32,7%) had LLA. Factors identified in univariate analysis were female sex, monocytes count < 100 cells/mm³, platelets $< 50,000$, reactive C protein > 90 mg/dl, hemoglobin level < 7 g/dL, second episode of febrile neutropenia or more, first fever at hospital and positive first blood culture. In multivariate analysis the variables that remained as independent predictive risk factors, platelets $> 50,000$ (0,43 OR, IC95% 0,21; 0,88 p 0,021), reactive C protein > 90 mg/dl (3,18 OR, IC95% 1,32; 7,68 p 0,01), first episode of febrile neutropenia (0,34 OR, IC95% 0,13; 0,92 p 0,034), first fever at hospital (5,88 OR, IC95% 2,75; 12,57 $< p$ 0,001) and positive first blood culture (3,71 OR, IC95% 1,18; 11,61 p 0,025).

Conclusions: This study found risk factors for infection in patients with febrile neutropenia using clinical and laboratory parameters accessible in medical practice.

Key words: "Risk," "Bacteremia", "Febrile Neutropenia" and "Child"

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Diagrama dos artigos selecionados sobre infecção em pacientes pediátricos com câncer e neutropenia febril

Tabela 1 (artigo de revisão) – Variáveis clínicas e laboratoriais analisadas nos 63 estudos sobre risco infeccioso em crianças com neutropenia febril e câncer

Tabela1 (artigo original) - Características clínicas e demográficas em uma coorte de crianças com câncer e neutropenia febril internadas no Hospital das Clínicas no período de junho de 2016 a junho de 2018

Tabela 2 (artigo original) – Patógenos isolados em culturas de pacientes pediátricos com neutropenia febril e câncer internados no Hospital das Clínicas no período de junho de 2016 a junho de 2018

Tabela 3 (artigo original) – Infecções documentadas em pacientes pediátricos com neutropenia febril e câncer internados no Hospital das Clínicas no período de junho de 2016 a junho de 2018

Tabela 4 (artigo original) – Fatores preditivos para infecção em pacientes pediátricos com neutropenia febril e câncer internados no Hospital das Clínicas no período de junho de 2016 a junho de 2018: análise univariada

Tabela 5 (artigo original) - Fatores preditivos para infecção em pacientes pediátricos com neutropenia febril e câncer internados no Hospital das Clínicas no período de junho de 2016 a junho de 2018: análise multivariada

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- **IRAS** - Infecções relacionadas à assistência a saúde
- **CDC** – *Centers of Disease Control and Prevention*
- **NHSN** - *National Healthcare Safety Network*
- EORTC/MSG** - *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group*
- **LCBI** - *Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection*
- **MBI-LCBI** - *Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection*
- **CDI** - *Clostridium difficile Infection*
- **PNU 1** - *Clinically Defined Pneumonia*
- **PNU 2** - *Pneumonia with Specific Laboratory Findings*
- **IFI** - *Infecção Fúngica Invasiva*
- **CCIH** - *Comissão de Controle de Infecção Hospitalar*
- **CLSI** - *Clinical and Laboratory Standards Institute*
- **LLA** – *Leucemia linfoblástica aguda*
- **LMA** – *Leucemia mieloide aguda*
- **ESBL** – *Enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido*
- **VRE** – *Enterococo resistente à vancomicina*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO _____	12
2. ARTIGO DE REVISÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS COM COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS COM NEUTROPENIA FEBRIL SECUNDÁRIA À QUIMIOTERAPIA _____	14
3. OBJETIVOS _____	34
3.1 Objetivo geral _____	34
3.2 Objetivos específicos _____	34
4. METODOLOGIA _____	35
4.1 Delineamento _____	35
4.2 Local do Estudo _____	35
4.3 População Alvo _____	35
4.4 Critérios de inclusão e exclusão _____	35
4.5 Definição de neutropenia febril _____	35
4.6 Definições de Infecção _____	36
4.7 Coleta de dados _____	38
4.8 Análise estatística _____	38
4.9 Considerações éticas _____	39
5. ARTIGO ORIGINAL: Estudo prospectivo dos fatores de risco para infecção em pacientes pediátricos com neoplasia maligna e neutropenia febril de uma unidade de pediatria de referência _____	40
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS _____	56

ANEXO 1. TABELA DO ARTIGOS DE REVISÃO _____	57
ANEXO 2. LISTA PARCIAL DE ENTEROBACTERIÁCEAS ELEGÍVEIS PARA CRITÉRIO DE MBI-LCBI _____	64
ANEXO 3. FOLHAS DE APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA _____	65

1. INTRODUÇÃO

As primeiras correlações entre infecção e câncer ocorreram na segunda metade do século XX. Naquela época, a febre em pacientes com leucemia era atribuída ao estado hipercatabólico causado pela doença de base. Nos anos 1960 foi estabelecida a relação entre duração e grau de neutropenia com infecção bacteriana e mortalidade, assim como a necessidade do uso de antibioticoterapia empírica em pacientes neutropênicos febris devido quimioterapia. Tal medida, associada às transfusões de hemocomponentes e desenvolvimento de novos regimes quimioterápicos aumentou a sobrevida desses pacientes.

Apesar dos avanços no tratamento do câncer e de suas complicações, os eventos infecciosos permanecem como a principal causa de morbimortalidade em pacientes pediátricos onco-hematológicos e a febre pode ser a única indicação de infecção, pois os sinais e sintomas inflamatórios são atenuados nesses pacientes, seja em decorrência dos efeitos dos agentes quimioterápicos ou pela própria imunossupressão inerente às neoplasias.

Considerando a heterogeneidade da população onco-hematológica, as classificações de risco para morbimortalidade levam em consideração a idade, doença de base, tipo de quimioterapia, comorbidades, duração e grau de neutropenia e sinais clínicos. Nos adultos, a identificação dos pacientes de baixo risco possibilita o uso de antibioticoterapia por via oral e tratamento ambulatorial. Apesar de haver esquemas de estratificação de risco para crianças com câncer, não existe nenhum esquema validado que seja universalmente utilizado na prática clínica pediátrica. A condução dos casos pediátricos deve levar em consideração a estrutura do serviço para garantir suporte ambulatorial adequado com possibilidade de transferência hospitalar em tempo hábil quando necessário.

A Unidade de Internação Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) tem sob seus cuidados cerca de 50 leitos que atendem, majoritariamente, crianças e adolescentes com doenças de alta complexidade, nas

quais são incluídas as doenças onco-hematológicas, para as quais o HC é referência de atendimento. As infecções constituem motivo frequente de internação hospitalar nessa população e, dados descritivos não estão sistematicamente catalogados. Assim, a caracterização do perfil dessa população contribuirá para implementação de ações preventivas e terapêuticas para as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) nesses pacientes no contexto de neutropenia febril.

2. ARTIGO DE REVISÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS COM COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS COM NEUTROPENIA FEBRIL SECUNDÁRIA À QUIMIOTERAPIA

Mariana Antunes Faria Lima, Roberta Maia de Castro Romanelli, Karla Emília de Sá Rodrigues

Universidade Federal de Minas Gerais, Centro de Pós-Graduação, Belo Horizonte, MG, Brasil. Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brasil

Key words: “Risk,” “Bacteremia”, “Febrile Neutropenia” and “Child”

RESUMO

Introdução: A neutropenia febril induzida por quimioterapia é o principal fator de risco para infecção e morte em pacientes com câncer. A identificação de fatores de risco para infecção grave e suas complicações deve levar em consideração a heterogeneidade dessa população. Esse estudo teve como objetivo realizar revisão sistemática dos fatores relacionados a desfechos adversos infecciosos em crianças com neutropenia febril em decorrência do tratamento oncológico quimioterápico, assim como das características epidemiológicas dessa população.

Métodos: O acrônimo PECOS foi definido: P, pacientes menores de 18 anos com neutropenia febril induzida por quimioterapia; E, presença de fatores de risco além da neutropenia; C, ausência de fatores de risco além da neutropenia; O, infecção; S estudos observacionais (transversais, caso-controle, coorte). Realizou-se a pesquisa de artigos nas bases de dados PubMed, Embase e Biblioteca Virtual de Saúde (Scielo, LILACS, and MEDLINE), publicados entre os anos 2000 e 2017 e as referências dos estudos encontrados.

Resultados: 63 estudos observacionais foram incluídos e avaliados utilizando o Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Quarenta e seis variáveis com potencial relação com eventos adversos infecciosos foram identificadas, sendo o tipo de neoplasia (44%), grau de temperatura corporal (30%), números de neutrófilos

absolutos (30%), plaquetas (30%) e proteína C reativa (30%) as variáveis mais citadas e avaliadas.

Conclusão: A presente revisão identificou variáveis clínicas e laboratoriais mais estudadas atualmente relacionadas ao desfecho adverso bacteremia em crianças com neutropenia febril em decorrência do tratamento oncológico quimioterápico.

ABSTRACT

Introduction: Febrile neutropenia induced by chemotherapy is the major risk factor for infection and death in cancer patients. The identification of these risk factors must take into consideration the heterogeneity of this population. The aim of this work was to perform a systematic review of the studies addressing the risk factors related to infection among pediatric patients with cancer and febrile neutropenia and their epidemiological characteristics.

Methods: The characteristics considered for selecting the articles were: population, exposition, comparison, outcome according to the acronym PECOS. The definition was as follows: P, patients under 18 years of age with febrile neutropenia induced by chemotherapy, E: presence of risk factor beside neutropenia; C no risk factors beside neutropenia; O, infection and S, original studies. The search was carried out using the PubMed, Virtual Health Library (Scielo, LILACs, and MEDLINE) and EMBASE.

Results: 63 observational studies were included and The Critical Appraisal Skills Programme (CASP) was used to evaluate the methods and descriptions of observational studies. 46 variables with potential relationship with infection were identified. Type of cancer (44% of the studies), fever degree (30%), absolute neutrophil count (30%), platelets (30%) and C-reactive protein (30%) were the five most studied variables.

Conclusion: this review identified current risk factors related to bacteremia in pediatric patients with cancer and febrile neutropenia.

INTRODUÇÃO

A neutropenia febril induzida por quimioterapia é o principal fator de risco para infecção em pacientes com câncer ^{1,2}. Na prática clínica, o manejo das complicações

infeciosas baseia-se no número de neutrófilos circulantes que, quando em níveis inferiores a 500 células/mm³ estão relacionados com infecção bacteriana grave^{3,4}.

A identificação de fatores de risco para infecção grave e suas complicações deve levar em consideração a heterogeneidade dessa população. Além da deficiência de fagócitos causada por agentes citotóxicos, outros fatores contribuem para o aumento do risco de complicações infecciosas, como as alterações na barreira mucosa, presença de dispositivos invasivos e defeitos na imunidade inata ocasionados pela própria doença de base⁴. Os pacientes de baixo risco para bacteremia e aqueles nos quais não são esperados eventos adversos podem ser identificados à admissão e receber tratamento ambulatorial⁵.

O guideline de Neutropenia Febril da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas estratifica grupos de risco para infecção grave em pacientes adultos^{6,7}. Apesar do diagnóstico e tratamento de crianças com neutropenia febril induzida por quimioterapia terem sido aperfeiçoados nas últimas décadas, é importante destacar que existem poucos esquemas validados de estratificação de risco para complicações da neutropenia febril nessa faixa etária^{4,8}.

Esse estudo teve como objetivo realizar revisão sistemática dos fatores relacionados à infecção em crianças com neutropenia febril em decorrência do tratamento oncológico quimioterápico, assim como das características epidemiológicas dessa população. As características consideradas para a seleção dos artigos foram: população, exposição, comparação e desfecho de acordo com o acrônimo PECOS^{10,11}. As definições foram as seguintes: P, pacientes menores de 18 anos com neutropenia febril induzida por quimioterapia; E, presença de fatores de risco além da neutropenia; C, ausência de fatores de risco além da neutropenia; O, bacteremia; S estudos observacionais (transversais, caso-controle, coorte), além de artigos identificados em outros artigos originais ou de revisão.

MÉTODOS

Estratégia de busca

Os artigos foram selecionados utilizando a metodologia PRISMA que orienta as condutas para realização de meta-análises e revisões sistemáticas¹⁰. O levantamento bibliográfico eletrônico de artigos sem limitação de idioma, entre os

anos 2000 e 2017 foi feito nas bases de dados contidas no Medline, LILACS (Literatura da América Latina e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e EMBASE. Foram utilizados os termos de busca MeSH (Medical Subject Headings Section) da NLM ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("bacteraemia"[All Fields] OR "bacteremia"[MeSH Terms] OR "bacteremia"[All Fields]) OR ("death"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) AND ("fever"[MeSH Terms] OR "fever"[All Fields]) AND ("neutropaenia"[All Fields] OR "neutropenia"[MeSH Terms] OR "neutropenia"[All Fields] OR "leukopenia"[MeSH Terms] OR "leukopenia"[All Fields]) e os DeCS (descritores em ciências da saúde) do Portal da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde): risco, bacteremia, neutropenia febril, crianças. As referências dos artigos selecionados também foram avaliadas e incluídas caso preenchessem os critérios de inclusão.

Seleção dos estudos

Critérios de inclusão: Artigos originais publicados que avaliaram fatores de risco para infecção em pacientes menores de 18 anos neutropênicos febris induzidos por quimioterapia.

Critérios de exclusão: Artigos que incluíram pacientes adultos ou com neutropenia febril causada por transplante de células tronco hematopoiéticas.

Extração dos dados e Avaliação de qualidade

Duas revisoras independentes avaliaram títulos e resumos do levantamento bibliográfico para triagem dos artigos que preenchessem os critérios de elegibilidade. Textos completos foram analisados de acordo com o tipo de estudo, população, objetivos e desfechos para determinar sua inclusão.

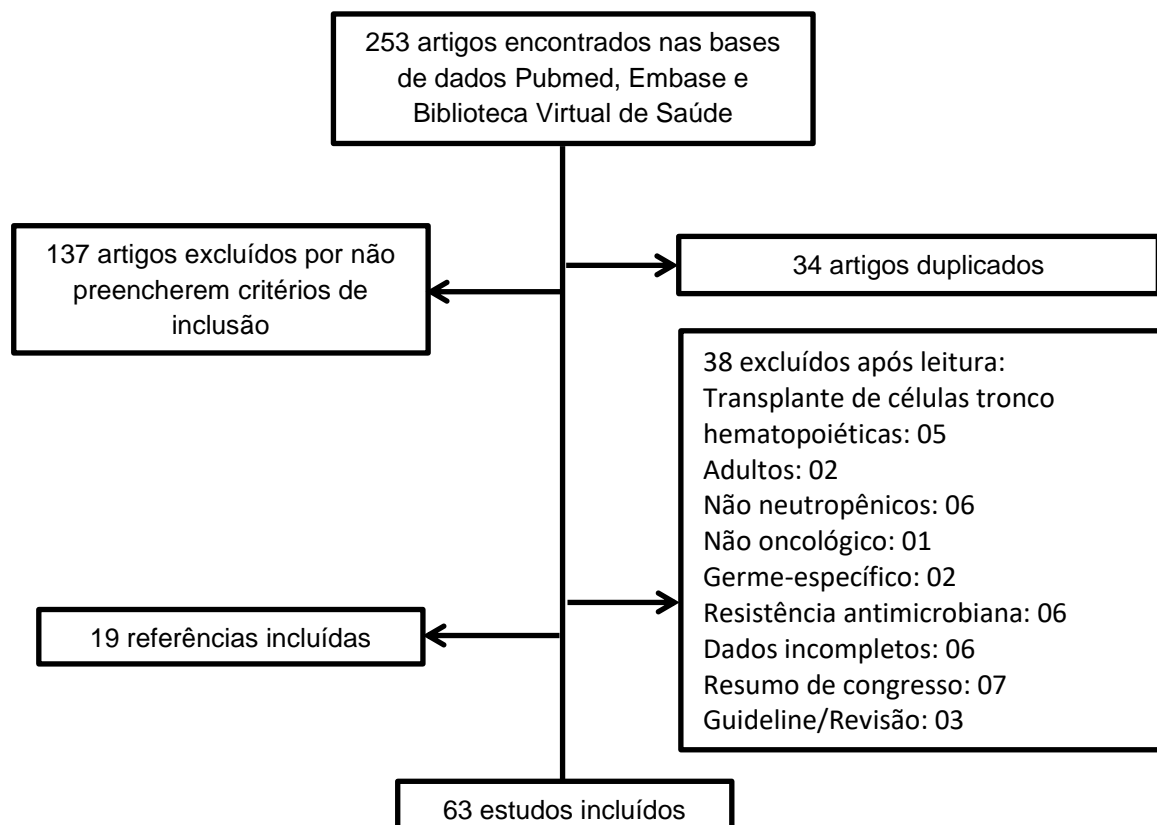
Utilizou-se o Critical Appraisal Skills Programme (CASP)¹³ para avaliar os métodos e descrições de estudos observacionais. Tal avaliação teve caráter qualitativo.

RESULTADOS

Foram inicialmente selecionados 253 artigos. Após avaliação dos títulos e resumos, foram excluídos 34 artigos duplicados e 137 por não preencherem os critérios de inclusão. Dos 83 artigos restantes, 38 foram excluídos, sendo 14 artigos que avaliaram pacientes adultos, transplantados de células tronco hematopoiéticas, não oncológicos ou não neutropênicos, sete resumos de congresso que apresentaram resultados parciais, três artigos de revisão, assim como 8 estudos direcionados a bactérias específicas e aquisição de resistência. Seis estudos foram excluídos devido dados incompletos (ausência de informação do tipo de população analisada, número de pacientes envolvidos e prevalência de bacteremia). A avaliação das referências dos artigos selecionados encontrou mais 19 estudos.

A análise dos artigos foi feita através do *CASP checklist*, um programa de avaliação crítica da metodologia e dos resultados de estudos científicos¹³. O CASP não utiliza sistema de pontuação quantitativa, mas auxilia na determinação dos artigos mais relevantes, confiáveis e aplicáveis à questão clínica. Através desse checklist, 46% (29/63) dos artigos incluídos preencheram todos os critérios analisados.

Figura 1 - Diagrama dos artigos selecionados sobre infecção em pacientes pediátricos neutropênicos febris com câncer



Sessenta e três artigos foram avaliados e qualificados em estudos observacionais, sendo 34 prospectivos e 29 retrospectivos. A figura 1 apresenta o processo de seleção dos artigos.

Definição de neutropenia febril

Vinte por cento dos artigos utilizou a definição de neutropenia internacionalmente mais utilizada (contagem absoluta de neutrófilos $< 500 \text{ cell/mm}^3$ ou $< 1000 \text{ cel/mm}^3$ com previsão de queda em 48 horas)^{3, 22}, mas foram encontradas outras definições como contagem absoluta de neutrófilos $< 1000 \text{ células/mm}^3$ em 10,7% dos artigos e $< 500 \text{ células/mm}^3$ em 50,7% dos artigos. Um estudo considerou neutropenia $< 500 \text{ células/mm}^3$ ou $< 580 \text{ células/mm}^3$ com previsão de queda⁶⁷.

A região corporal utilizada para mensuração da temperatura nos estudos incluídos variou da região oral (9%), região axilar (38,4%), auricular (1,5%) e 51,1% dos estudos não relataram qual região corporal foi utilizada para mensuração de temperatura.

A média do número de episódios de neutropenia febril por estudo foi de 248,7 (variação de 26 a 1171 episódios). A menor casuística refere-se ao estudo de Hodge et al³⁶ que avaliou o valor sérico de citocinas específicas, normalmente não incluídas nos protocolos clínicos, como a Th1 e células regulatórias T em neutropenia febril com infecção comprovada. O estudo encontrou um aumento da porcentagem de CD25, CD127, CD8 e CD3 ($p=0.005$) e redução de citocinas Th1 ($p=0.001$) em pacientes com bacteremia comparado com paciente com culturas negativas. O estudo com maior número de episódios incluídos⁵ analisou retrospectivamente características clínicas e laboratoriais registradas em prontuário eletrônico em um longo período (5 anos) e encontrou valores séricos de monócitos > 155 como alvo para baixo risco de bacteremia (taxa de 6,1%) com $S= 94\%$ e $E= 17\%$ OR 0,31 (95% IC 0,16 - 0,60) comparado com outros valores de corte para monócitos.

Desfechos utilizados nos estudos

As taxas de bacteremia variaram de 6,4% a 61% (mediana 19,7%) entre os estudos. Alguns estudos avaliaram eventos adversos infecciosos como desfecho primário e incluíram outras manifestações, além da bacteremia. Ammann et al considerou evento adverso como infecção microbiologicamente definida, pneumonia

radiologicamente confirmada, morte, necessidade de UTI e complicações ameaçadoras de vida conforme decisão do médico assistente²⁶. Em um estudo prospectivo, Bothra et al classificou os eventos adversos em infecção invasiva (hemocultura e urocultura positivas), instabilidade hemodinâmica e morte⁵¹. Já Chaudhuri et al considerou choque séptico, colite neutropênica, insuficiência respiratória, coagulação intravascular disseminada e morte como desfechos primários⁴⁶.

Os focos infecciosos mais citados foram trato respiratório inferior, mucosite, trato urinário e gastrointestinal e as taxas de neutropenia sem foco infeccioso variaram de 8% a 94 % (mediana 53,7%). A maioria dos estudos não relatou critérios de definição de sítio infeccioso. Cinquenta e sete por cento dos estudos encontrou maior prevalência de microrganismos gram positivos, sendo o *Staphylococcus* coagulase-negativo (ConS) o mais citado.

Variáveis analisadas

Os 63 artigos analisados avaliaram 46 variáveis com potencial relação com bacteremia e/ou complicação infecciosa grave em neutropênicos febris pediátricos com câncer (tabela 1). As variáveis mais citadas e avaliadas foram tipo de neoplasia (44%), grau de temperatura corporal (30%), número de neutrófilos absolutos (30%), plaquetas (30%) e proteína C reativa (30%). Foi observada correlação entre o tipo de neoplasia e a ocorrência de evento infeccioso em 8/27 (29,6%) dos estudos que analisaram essa variável^{16, 20, 27-32}. O câncer hematológico foi o que mais mostrou associação.

Quarenta e nove artigos identificaram fatores de risco clínicos e laboratoriais relacionados à infecção em pacientes neutropênicos pediátricos. Quarenta e três variáveis tiveram associação significativa com bacteremia ou evento infeccioso grave, sendo o tipo de quimioterapia a variável mais citada. Bakhshi et al descreveu a frequência de focos infecciosos e fases de quimioterapia em pacientes com LLA menores de 15 anos e encontrou maiores taxas de infecção urinária, gastroenterite e sepse nas fases de indução e intensificação ($p < 0.001$)²⁴.

Tabela 1 – Variáveis clínicas e laboratoriais analisadas nos 63 estudos sobre risco infeccioso em crianças com neutropenia febril e câncer

Variáveis clínicas (n/% dos estudos)	Referências	Variáveis laboratoriais (n/% dos estudos)	Referências
<i>Idade (21/33)</i>	1, 2, 16, 18, 25, 26, 27, 29, 32, 37-48	<i>Neutrófilos absolutos (24/38)</i>	1,2,16,20,21,26,27,30,38,40,45,47,48,51,57,61,62,64,65
<i>Gênero (17/27)</i>	1, 16, 18, 25-27, 32, 37-41, 44-48,	<i>Monócitos absolutos (11/ 17,5)</i>	2,16,20,21,27,33,40,48,49, 50, 65
<i>Tipo de neoplasia (28/44)</i>	1,16,18,20,26-32,37,39, 40, 44-50, 56-58, 61-64	<i>Fagócitos absolutos (4/6,3)</i>	1,2,26,61
<i>Tipo de quimioterapia (20/31,7)</i>	1,15,16,24,26,27,31, 37,39-44,46,49, 56,61,65, 66	<i>Linfócitos (1/ 1,5)</i>	27
<i>Duração da febre (5/8)</i>	38,41,46,47,61	<i>Leucócitos absolutos (8/ 12,6)</i>	2,15,16,27,40,47,49,51
<i>Grau de temperatura (18/28,5)</i>	1,16,18,21,26,27,32, 33,38,40,44,47,49,50, 56,61,62,65	<i>Hemoglobina (10/ 15,9)</i>	1,15,16,18,26,40,41,47,49, 51
<i>Tempo de internação (3/ 4,7)</i>	39,41,45	<i>Plaquetas (18/ 28,6)</i>	1,2,15,16,18,21,26, 27,28,33,40,41,48, 49,51,58,62,65
<i>Internação em terapia intensiva (1/1,5)</i>	41	<i>Procalcitonina (7/ 11)</i>	27,48,53-55,72,73
<i>Tempo de antibiótico (2/ 3,1)</i>	67,68	<i>Cultura positiva (3/ 4,8)</i>	38,41,51
<i>Uso de cateter venoso central (12/19)</i>	1,16,18,20,25,26,27, 37,40,45,49,65	<i>Bacteremia prévia (6/ 9,5)</i>	1,16,26,37,40,45
<i>Envolvimento de medula óssea (8/12,6)</i>	16,27,30,37,40,49,50, 56, 62,	<i>Colonização prévia (1/ 1,6)</i>	20
<i>Número de episódios de NF (7/11)</i>	1,16,26,27,37,40,56	<i>Glicose sérica (2/ 3,2)</i>	48, 70

Continuação

Tabela 1 – Variáveis clínicas e laboratoriais analisadas nos 63 estudos selecionados - continuação

Variáveis clínicas (n/% dos estudos)	Referências	Variáveis laboratoriais (n/% dos estudos)	Referências
<i>Duração da neutropenia</i> (11/17,4)	29,30,38,41,42,43,45,46,57,61, 63	<i>Função renal</i> (4/ 6,3)	16, 40, 48, 61
<i>Neutropenia febril no hospital</i> (2/ 3,1)	1, 26	<i>LDH</i> (1,1,5)	48
<i>Uso de fator estimulador de colônia de granulócitos</i> (7/11)	1, 16, 20, 26, 27, 40, 64	<i>Transferases</i> (2/ 3,1)	16, 40
<i>Intervalo entre a QT e a neutropenia febril</i> (13/20)	16,18,20,27-29,31,37,38,40,41,47,49,65	<i>H-ficolina</i> (1/ 1,5)	71
<i>Uso de antifúngico prévio</i> (1/1,5)	20	<i>Proteína C reativa</i> (21/ 33)	1,16,19,21,26-28,35,36,40,41,48,49,53,55,58,60,61,63,78,80
<i>Superfície corporal</i> (3/ 4,7)	16, 40, 47	<i>MPC-1</i> (1/ 1,5)	35
<i>Mucosite</i> (9/14,2)	1,16,18,26,27,30,40,47,63	<i>Interleucinas</i> (8/ 12,6)	35, 36, 54,55, 59, 72,74,75,7
<i>Estado geral comprometido</i> (4/6,3)	16, 40, 50, 61	<i>MBL</i> (3/ 4,7)	52, 62, 79
<i>Alteração do nível de consciência</i> (1/1,5)	30	<i>MASP</i> (1/1,5)	62
<i>Vômitos</i> (1/1,5)	30	<i>Adrenomedulina</i> (2/3,1)	63, 78,
<i>Síndrome de Down</i> (1/1,5)	43	<i>Presepsina</i> (3/ 4,7)	54, 72, 73

MPC = proteína quimiotática de monócito; LDH = desidrogenase láctea; MBL = lectina ligadora de manose; MASP = serina protease associada à MBL;

Quatorze artigos estabeleceram escore de predição de risco, dentre esses, Ammann et al desenvolveu um escore de predição de risco para eventos adversos infecciosos com 4 variáveis: quimioterapia mais intensa que manutenção de LLA (OR 8,8,IC95% 2,0-39,8), Hemoglobina >9 (OR 10,0,IC95% 4,8-20,8), leucócitos totais < 300 (OR 5,2,IC95% 2,7-10,1), plaquetas <50.000 (OR 4,7,IC95% 2,3-9,5) e pontuações

maiores ou iguais a 9 no escore obtiveram sensibilidade de 92% e especificidade de 51%²⁶. Madsen et al avaliou a reprodutibilidade de um modelo proposto por Rackoff para predição de bacteremia utilizando variáveis retiradas retrospectivamente das bases de dados eletrônicas do hospital^{33,34}. Seu novo modelo de predição classificou como alto risco para bacteremia aqueles pacientes com contagem de monócitos absolutos (AMC) < 100 e temperatura corporal > 39,5°C, risco intermediário: AMC < 100 e temperatura < 39,5°C e baixo risco AMC > 100 e temperatura < 39,5°C (OR de alto risco vs risco intermediário 11.8; 95% CI 1.7–81.8), e (OR de risco intermediário vs baixo risco 10.2; 95% CI 1.2–83.4)³³.

Marcadores inflamatórios como as proteínas de fase aguda e citocinas foram avaliadas por diversos estudos para predizer infecção, sendo a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina as mais utilizadas e relacionadas com bacteremia e suas complicações. El-Maghraby et al avaliou 3 marcadores inflamatórios (PCR, interleucina-8 e proteína quimiotática de monócito 1 - MPC-1) e a PCR obteve a melhor performance, com valores > 90 mg/L relacionados à bacteremia por bactérias gram negativas e *S.aureus* (p= 0.038)³⁵. Badurdeen et al investigou valores de 10 citocinas e em seus resultados a IL-8 (p< 0,02), IL-10 (p< 0,001), IL-6 (p<0.006) e PCR > 90 mg/dl (p<0,01) foram discriminatórias entre o grupo com bacteremia e o grupo com culturas negativas²⁶.

DISCUSSÃO

Em 2017, the *International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel*¹⁴ apresentou recomendações atualizadas sobre o manejo da neutropenia febril em crianças com câncer e mesmo com mais informações comparado à edição anterior, não foi possível recomendar apenas um esquema de estratificação de risco uma vez que variações temporais e geográficas podem alterar o desempenho dos escores⁴. Miedema e colaboradores¹⁵ publicaram um estudo em 2011 para verificar a aplicabilidade de um modelo de estratificação de risco para bacteremia proposto por Ammann em 2004¹⁶ em que 4 variáveis foram utilizadas (acometimento de medula ósseas, OR 2,4; temperatura corporal máxima > 39.8°C, OR 3,2; comorbidades com necessidade de hospitalização, OR 2,3 e contagem absoluta de neutrófilos < 500, OR 2,4) com sensibilidade de 37%, VPN 96% e especificidade de 95%. O

desempenho do modelo em 2011 foi pior que o apresentado originalmente com diferença de sensibilidade entre os testes de 10% (95% IC 4%-16%). Os autores atribuíram como um dos motivos da diferença entre os resultados, os protocolos de tratamento quimioterápico realizados na Suíça (artigo original) e na Holanda, demonstrando que resultados promissores em uma população não garantem resultados igualmente promissores em outra população com fatores ambientais e genéticos diferentes¹⁵. Santolaya et al²⁸ conseguiu reproduzir, através de estudo multicêntrico, um escore de risco de infecção bacteriana invasiva previamente estabelecido por sua equipe em 2001¹⁷ em que os 5 fatores de risco, PCR > 90 g/l, hipotensão, recidiva de leucemia, plaquetas < 50.000 e quimioterapia há menos de 7 dias, medidos nas primeiras 24 horas de hospitalização conseguiram discriminar as crianças de alto e baixo risco para infecção bacteriana invasiva (sensibilidade = 92%, especificidade = 76%, VPP = 82% e VPN = 90%). Esse estudo demonstrou que a utilização de um modelo de estratificação de risco previamente estabelecido pode ser altamente eficaz quando aplicado em uma população com características clínicas, sociais e geográficas semelhantes.

Por esse motivo, o guideline mais recente de neutropenia febril em crianças recomenda que a escolha da estratégia de estratificação de risco para infecção leve em consideração, não apenas, a capacidade da instituição em aplicar medidas de avaliação mais ou menos complexas, mas também a variação geográfica dos estudos existentes⁴.

Artigos de predição e estratificação de risco em crianças neutropênicas incluem estudos observacionais prospectivos e retrospectivos que variam em relação aos critérios de inclusão, definições específicas de neutropenia febril e desfechos adversos. Na tentativa de homogeneizar as populações pediátricas dos diversos estudos encontrados, na presente revisão optou-se por excluir os pacientes transplantados de medula óssea por ser essa uma população específica que é submetida a um regime quimioterápico mais intenso, com maior potencial de gravidade. Nesses pacientes as estratificações de risco não podem ser aplicadas²⁷.

Um dos grandes desafios na avaliação dos artigos foi a divergência nas definições de febre. As definições variaram entre o grau de temperatura, número de picos febris e local de mensuração (temperaturas oral, axilar ou auricular). No Brasil a

temperatura corporal comumente utilizada é a temperatura axilar e medidas orais e retais raramente são feitas na prática clínica¹⁸. O guideline da *Infectious Disease Society of America* (IDSA) ⁷ considera febre em pacientes neutropênicos, uma única temperatura oral > 38.3°C ou temperatura oral > 38°C sustentada por mais de 1 hora. Apenas três estudos (4,5%) utilizaram essa definição¹⁹⁻²¹.

Em 1966 Bodey et al demonstrou a importância da duração e grau de neutropenia para aumento do risco de complicações infecciosas graves e, desde então, a definição de neutropenia internacionalmente aceita (contagem absoluta de neutrófilos < 500 cell/mm³ ou < 1000 cel/mm³ com previsão de queda em 48 horas) baseia-se em seus cálculos de risco relativo^{3, 22}. No presente estudo, 50,7% dos artigos utilizaram o ponto de corte de < 500 neutrófilos/mm³ e 20% considerou a definição de Bodey.

O *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) define bacteremia ou infecção de corrente sanguínea, como isolamento de microrganismo patogênico em uma ou mais hemoculturas, sem que o mesmo microrganismo esteja relacionado a processo infeccioso em outro sítio²³. Em pacientes neutropênicos utiliza-se o termo MBI-LCBI (*mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection*), que considera a quebra de barreira mucosa que acontece em decorrência da quimioterapia e o crescimento de microrganismos intestinais em pelo menos uma hemocultura. A maioria dos artigos encontrados são anteriores a essa definição do CDC e, portanto, não aborda a quebra de barreira mucosa para a definição de bacteremia nesses pacientes. Além disso, poucos comentam a respeito dos microrganismos contaminantes de pele e a recomendação de que sejam necessárias duas hemoculturas associadas a sintomas de sepse (febre, calafrios ou hipotensão postural) para que se considere infecção de corrente sanguínea por esses patógenos²³.

As duas maiores frequências de bacteremia foram relatadas em um estudo indiano (61%) com pacientes internados entre os anos 1992 a 2002 e um estudo americano (60%) com pacientes com neuroblastoma de alto risco em fase de indução^{24, 25}. Tais frequências podem ter relação com o nível socioeconômico do primeiro artigo e com a agressividade da doença de base e de seu tratamento no segundo caso.

Os artigos mais antigos e aqueles realizados em nações em desenvolvimento encontraram porcentagem maior de bactérias gram negativas. As melhorias das condições de atendimento como o uso de dispositivos invasivos de longa permanência, pode justificar a modificação de prevalência entre os microrganismos.

CONCLUSÃO

A presente revisão identificou os parâmetros atualmente mais estudados relacionados à infecção em crianças com neutropenia febril em decorrência do tratamento oncológico quimioterápico. Fatores clínicos como tipo de câncer, fase de quimioterapia e hipotensão em combinação com parâmetros laboratoriais como contagem de monócitos, plaquetas e testes inflamatórios podem melhorar a discriminação entre pacientes que terão complicações infecciosas daqueles sem complicações. Tais informações podem auxiliar na elaboração de protocolos locais para a identificação de pacientes com maior risco de desenvolver infecções bacterianas no decorrer da neutropenia febril. A identificação e estratificação de risco nesta população deve considerar a capacidade da instituição de aplicar medidas de avaliação mais ou menos complexas e a variação geográfica dos estudos existentes. Além disso, fica claro a necessidade de utilização de critérios, já bem estabelecidos, de definição de neutropenia febril, infecção de corrente sanguínea e demais focos infecciosos.

REFERÊNCIAS

1. Agyeman P, Aebi C, Hirt A et al. Predicting Bacteremia in Children With Cancer and Fever in Chemotherapy-induced Neutropenia Results of the Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: e114–e119
2. Paganini H, Aguirre C, Puppa G, et al. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2007;109(12):2572-2579.
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328–40
4. Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, et al. Therapy-Induced Alterations in Host Defense in Children Receiving Therapy for Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.*1997;19(5):399-417.
5. Baorto E, Aquino M, Mullen A et al. Clinical Parameters Associated with Low Bacteremia Risk in 1100 Pediatric Oncology Patients with Fever and Neutropenia. *Cancer.* 2001 Aug 15;92(4):909-13.
6. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Hematol Oncol Clin N Am*,2017;31:981-993.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 201 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-93.
8. Santolaya M, Alvarez A, Avilés C et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1318-1323.
9. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:4427-4438.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6. San Francisco, USA. 19.
11. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde.* 2014;23:183–4
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6. San Francisco, USA
13. Critical Appraisal Skills Programme (2018). CASP (Case Control Study) Checklist. [online] Available at: https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Case-Control-Study-Checklist-2018_fillable_form.pdf. Accessed: 22/10/18.
14. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation:2017 update. *J Clin Oncol* 2017 Jun 20;35(18):2082-2094
15. Miedema KG, de Bont ES, Oude NCS, van Vliet D, Kamps WA et al. Validation of a new risk assessment model for predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol* 2011; 29:e182-185
16. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR et al. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Medical & Pediatric Oncology.* 2003; 41:436-44

17. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001;19: 3415–21.
18. Rondinelli P, Ribeiro K, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006 28:665-670.
19. Baraka A, Zakarla M. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2008 <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2447-x>
20. Hakim H, Flynn P, Knapp K, Srivastava DK. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children with Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009 September ; 31(9): 623-629
21. Hazan G, Ben-Shimol S, Fruchtman Y. Clinical and Laboratory Parameter Dynamics as Markers of Blood Stream Infections in Pediatric Oncology Patients With Fever and Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36:e275–e279
22. de Poele EM, Tissing WJE, Kamps WA, de Bont ESJM. Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: what did we learn? *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 72:45-55
23. CDC.Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection) disponível em https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABScurrent.pdf acesso em 01/12/18
24. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: An Analysis of 222 Febrile Neutropenic Episodes *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jun;25(5):385-92
25. Whittle SB, Williamson KC, Russell HV. Incidence and risk factors of bacterial and fungal infection during induction chemotherapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Aug;34(5):331-342
26. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2008-2014.
27. Delebarre M, Garnier N, Macher E et al. Which Variables Are Useful for Predicting Severe Infection in Children With Febrile Neutropenia? *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:e468–e474
28. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL et al. Prospective Evaluation of a Model of Prediction of Invasive Bacterial Infection Risk among Children with Cancer, Fever, and Neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678–83
29. Peralta SE, Salzman TC, Garcia JJ et al. Criterios de riesgo de bacteriemia en el paciente oncológico neutropénico febril pediátrico. *Clin Transl Oncol*. 2005;7(4):165-8
30. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL et al. Evaluation of Risk Prediction Criteria for Episodes of Febrile Neutropenia in Children With Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Jan;24(1):38-42.
31. Luthi F, Leibundgut K, Niggli FK et al. Serious Medical Complications in Children With Cancer and Fever in Chemotherapy-Induced Neutropenia: Results of the Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jul 15;59(1):90-5
32. Villanueva MA, August KJ. Early Discharge of Neutropenic Pediatric Oncology Patients Admitted With Fever. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1829–1833

33. Madsen K, Rosenman M, Hui S et al. Value of Electronic Data for Model Validation and Refinement: Bacteremia Risk in Children With Fever and Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 May;24(4):256-62
34. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14:919–24
35. El-Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM et al. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Mar;29(3):131-6.
36. Hodge SG, Osborn M, et al. Elevated serum cytokine levels using cytometric bead arrays predict culture-positive infections in childhood oncology patients with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:e36-e38.
37. Wicki S, Keisker A, Aebi C, et al. Risk prediction of fever in neutropenia in children with cancer: a step towards individually tailored supportive therapy? *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Dec;51(6):778-83.
38. Yilmaz S1, Oren H, Demircioğlu F, Irken G. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BFM protocols. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Apr-May;25(3):195-204.
39. Avilés-Robles M, Ojha R, González M et al. Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. *Am J Infect Control*. 2014 Nov;42(11):1235-7. doi: 10.1016/j.ajic.2014.07.021. Epub 2014 Sep 16.
40. Ammann RA, Aebi C, Hirt A, et al: Fever in neutropenia in children and adolescents: Evolution over time of main characteristics in a single center, 1993-2001. *Support Care Cancer* 12:826-832, 2004.
41. Ducasse K, Fernández J, Salgado C. et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Rev. chil. infectol*. [online]. 2014, vol.31, n.3, pp.333-338. ISSN 0716-1018
42. Tran TH, Yanofsky R, Johnston DL et al. Second Bacteremia During Antibiotic Treatment in Children With Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Canadian Infections in Acute Myeloid Leukemia Research Group. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014 Sep;3(3):228-33
43. Dix D, Cellot S, Price V et al. Association between corticosteroids and infection, sepsis, and infectious death in pediatric acute myeloid leukemia (AML): results from the Canadian infections in AML research group. *Clin Infect Dis*. 2012 Dec;55(12):1608-14. doi: 10.1093/cid/cis774. Epub 2012 Sep 5.
44. El-Mahallawy H, Sidhom I, El-Din NH et al. Clinical and microbiologic determinants of serious bloodstream infections in Egyptian pediatric cancer patients: a one-year study. *Int J Infect Dis*. 2005 Jan;9(1):43-51.
45. Rosenblum J, Lin J, Kim M et al. Repeating blood cultures in neutropenic children with persistent fevers when the initial blood culture is negative. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):923-7. doi: 10.1002/psc.24358. Epub 2012 Oct 9.
46. Chaudhuri J, Biswas T, Datta J et al. Evaluation of malnutrition as a predictor of adverse outcomes in febrile neutropenia associated with paediatric haematological malignancies. *J Paediatr Child Health*. 2016 Jul;52(7):704-9. doi: 10.1111/jpc.13233.

47. Gupta S, Bonilla M, Gamero M, et al. Microbiology and mortality of pediatric febrile neutropenia in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 May;33(4):276-80. doi: 10.1097/MPH.0b013e31820ff632.
48. Santolaya M, Alvarez A, Aviles C et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jun;27(6):538-43. doi: 10.1097/INF.0b013e3181673c3c.
49. Macher E, Dubos F, Garnier N, et al. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:662–667
50. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *Clin Oncol* 2000;18:1012–19
51. Bothra M, Seth R, Kapil A, Dwivedi SN, Bhatnagar S, Xess I. Evaluation of predictors of adverse outcome in febrile neutropenic episodes in pediatric oncology patients. *Indian J Pediatr* 2013;80:297-302
52. Lausen B, Schmiegelow K, Andreassen B, et al. Infections during induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia—no association to mannose-binding lectin deficiency. *Eur J Haematol* 2006; 76:481–7
53. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer* 2014 Jan;22(1):269e77
54. Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine* 2013 Apr; 62(1):34e7
55. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, et al. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol*. 2000;111:1093–1102
56. Binz P, Bodmer N, Leibundgut K, Teuffel O, Niggli FK, Ammann RA. Different fever definitions and the rate of fever and neutropenia diagnosed in children with cancer: A retrospective two-center cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;0:799–805
57. Mathur P, Chaudhry R, Kumar L, Kapil A, Dhawan B. A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol*. 2002;19:267
58. Asturias eJ, Corral Je, Quezada J. evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Curr Oncol*. 2010;17:59–63.
59. Hodge g, Scott J, Osborn M, et al. increased t regulatory cells and decreased th1 pro-inflammatory cytokines correlate with culture-positive infection in febrile neutropenia childhood oncology patients. *Cytokine*. 2011;53:286–288
60. Diepold M, noellke P, duffner u, et al. Performance of interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. *BMC Infect Dis*. 2008;8:2

61. Prasad M, Chinnaswamy G, Arora B, Vora T, Hawaldar R, Banavali S. Risk predictors for adverse outcome in pediatric febrile neutropenia: Single center experience from a low and middle-income country. *Indian J Cancer*. 2014;51:432-437
62. Ammann RA, Bodmer N, Simon A et al. Serum Concentrations of Mannan-Binding Lectin (MBL) and MBL-Associated Serine Protease-2 and the Risk of Adverse Events in Pediatric Patients With Cancer and Fever in Neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013 Jun;2(2):155-61.
63. Kesik V, Ataş E, Gülcan Kurt Y et al. Adrenomedullin predicts high risk and culture positivity in children with solid tumors suffering from neutropenic fever. *J Infect Chemother*. 2016 Sep;22(9):617-21
64. Corapçioğlu F, Sarılioğlu F, Olgun N et al. Analysis of 136 febrile neutropenic episodes in children with cancer: evaluation of treatment effectiveness and cost. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Sep;21(6):535-43.
65. Reyes J, Aguilera M, Zamora A et al. Frecuencia de factores de riesgo para bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre en un hospital de tercer nivel del occidente de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(4):304-309
66. Johannsen K, Handrup MM, Lausen B et al. High frequency of streptococcal bacteraemia during childhood AML therapy irrespective of dose of cytarabine. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1154-60.
67. Salstrom J, Coughlin R, Pool K et al. Pediatric Patients Who Receive Antibiotics for Fever and Neutropenia in Less Than 60 min Have Decreased Intensive Care Needs. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 May;62(5):807-15
68. De la Maza V, Simian D, Castro M et al. Administration Time for the First Dose of Antimicrobials in Episodes of Fever and Neutropenia in Children With Cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Oct;34(10):1069-73
69. Miedema K, Tissing W, Abbink F et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients: A national multicentre study. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;53:16-24
70. Sonabend R, McKay S, Okcu M et al. Hyperglycemia During Induction Therapy Is Associated With Increased Infectious Complications in Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Sep;51(3):387-92
71. Schlapbach L, Aebi C, Hansen A et al. H-ficolin serum concentration and susceptibility to fever and neutropenia in paediatric cancer patients. *Clin Exp Immunol*. 2009 Jul;157(1):83-9.
72. Reitman A, Pisk R, Gates J, Ozeran J et al. Serial Procalcitonin Levels to Detect Bacteremia in Febrile Neutropenia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012 Dec;51(12):1175-83
73. Baraka A, Zakaria M et al. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*. 2018 Aug;108(2):184-191.
74. Zapata-Tarrés M, Arredondo-García J, Rivera-Luna R et al. Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphism Increases Susceptibility to Septic Shock in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Feb;32(2):136-9
75. Soker M, Colpan L, Ece A, et al. Serum levels of IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-alpha in febrile children with cancer and neutropenia. *Med Oncol*. 2001;18:51-57.

76. Urbonas V, Eidukaite A, Tamulienė I. Increased interleukin-10 levels correlate with bacteremia and sepsis in febrile neutropenia pediatric oncology patients. *Cytokine*. 2012 Mar;57(3):313-5
77. Urbonas V, Eidukaitė A, Tamulienė I. The Diagnostic Value of Interleukin-6 and Interleukin-8 for Early Prediction of Bacteremia and Sepsis in Children With Febrile Neutropenia and Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Mar;34(2):122-7.
78. Demirkaya M, Tugcu D, Akcay A et al. Adrenomedullin—A New Marker in Febrile Neutropenia: Comparison with CRP and Procalcitonin. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(7):482-9
79. Fekete F, Fadgyas B, Papp É et al. The role of mannose binding lectin on fever episodes in pediatric oncology patients. *Pathol Oncol Res*. 2016 Jan;22(1):139-43
80. Corapçioğlu F, Sarıalioğlu F, Olgun N et al. Analysis of 136 febrile neutropenic episodes in children with cancer: evaluation of treatment effectiveness and cost. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Sep;21(6):535-43.
81. Reyes J, Aguilera M, Zamora A et al. Frecuencia de factores de riesgo para bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre en un hospital de tercer nivel del occidente de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(4):304-309
82. Johannsen K, Handrup MM, Lausen B et al. High frequency of streptococcal bacteraemia during childhood AML therapy irrespective of dose of cytarabine. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1154-60.
83. Salstrom J, Coughlin R, Pool K et al. Pediatric Patients Who Receive Antibiotics for Fever and Neutropenia in Less Than 60 min Have Decreased Intensive Care Needs. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 May;62(5):807-15
84. De la Maza V, Simian D, Castro M et al. Administration Time for the First Dose of Antimicrobials in Episodes of Fever and Neutropenia in Children With Cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Oct;34(10):1069-73
85. Miedema K, Tissing W, Abbink F et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients: A national multicentre study. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;53:16-24
86. Sonabend R, McKay S, Okcu M et al. Hyperglycemia During Induction Therapy Is Associated With Increased Infectious Complications in Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Sep;51(3):387-92
87. Schlapbach L, Aebi C, Hansen A et al. H-ficolin serum concentration and susceptibility to fever and neutropenia in paediatric cancer patients. *Clin Exp Immunol*. 2009 Jul;157(1):83-9.
88. Reitman A, Pisk R, Gates J, Ozeran J et al. Serial Procalcitonin Levels to Detect Bacteremia in Febrile Neutropenia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012 Dec;51(12):1175-83
89. Baraka A, Zakaria M et al. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*. 2018 Aug;108(2):184-191.
90. Zapata-Tarrés M, Arredondo-García J, Rivera-Luna R et al. Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphism Increases Susceptibility to Septic Shock in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Feb;32(2):136-9
91. Soker M, Colpan L, Ece A, et al. Serum levels of IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-alpha in febrile children with cancer and neutropenia. *Med Oncol*. 2001;18:51–57.

92. Urbonas V, Eidukaite A, Tamulienė I. Increased interleukin-10 levels correlate with bacteremia and sepsis in febrile neutropenia pediatric oncology patients. *Cytokine*. 2012 Mar;57(3):313-5
93. Urbonas V, Eidukaitė A, Tamulienė I. The Diagnostic Value of Interleukin-6 and Interleukin-8 for Early Prediction of Bacteremia and Sepsis in Children With Febrile Neutropenia and Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Mar;34(2):122-7.
94. Demirkaya M, Tugcu D,, Akcay A et al. Adrenomedullin—A New Marker in Febrile Neutropenia: Comparison with CRP and Procalcitonin. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(7):482-9
95. Fekete F, Fadgyas B, Papp É et al. The role of mannose binding lectin on fever episodes in pediatric oncology patients. *Pathol Oncol Res*. 2016 Jan;22(1):139-43
96. Kassam A, Chan A, Dzolganovski B et al. No Association Between Protein C Levels and Bacteremia in Children With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Sep;31(9):647-50.

3. OBJETIVOS

a. Objetivo geral

- Investigar o perfil clínico, laboratorial e microbiológico de pacientes pediátricos com neoplasias malignas que evoluíram com neutropenia febril durante tratamento hospitalar.

b. Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil clínico e laboratorial dos pacientes pediátricos onco-hematológicos neutropênicos febris e verificar os possíveis fatores associados com alto e baixo risco de infecção.

- Avaliar a evolução clínica dos pacientes com infecção notificada, descrevendo as taxas de mortalidade, tempo de internação, necessidade de cuidados intensivos e recidiva da doença de base entre os pacientes onco-hematológicos neutropênicos.

4. METODOLOGIA

a. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional prospectivo realizado no período de junho de 2016 a junho de 2018.

b. Local do estudo

Unidade de Internação Pediátrica (UF Pediatria) do Hospital das Clínicas da UFMG.

c. População alvo

Pacientes internados com menos de 18 anos diagnosticados com neoplasia maligna e neutropenia febril.

d. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão - idade inferior a 18 anos, com diagnóstico de neoplasias malignas, que foram internados para tratamento no HC-UFMG e apresentaram neutropenia febril. Apenas os pacientes que os pais ou responsáveis legais estiveram de acordo com o termo de consentimento livre para realização do estudo foram incluídos na pesquisa.

Critérios de exclusão - pacientes que os pais e responsáveis não concordaram em assinar o termo de consentimento livre para a realização do estudo.

e. Definição de Neutropenia Febril

O Protocolo Clínico Setorial do HC-UFMG define neutropenia febril como temperatura axilar $> 38^{\circ}\text{C}$ em medida única ou $> 37,8^{\circ}\text{C}$ por pelo menos uma hora ou em duas medidas em 24 horas e contagem de neutrófilos < 500 células/ mm^3 ou com previsão de queda entre 500-1000 células/ mm^3

f. Definições de Infecção

Para melhor organização das infecções elas foram divididas em 08 grupos: febre sem foco infeccioso determinado; infecção da corrente sanguínea; infecção por

Clostridium difficile; enterocolite neutropênica; infecção fúngica invasiva; infecção de pele e partes moles; infecções do trato respiratório inferior e infecções do sistema gênito-urinário. Os diagnósticos foram feitos seguindo a recomendação do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos através do sistema de monitoramento de infecções nosocomiais *National Healthcare Safety Network* (NHSN), excetuando-se os critérios diagnósticos de infecção fúngica invasiva que foram baseados segundo o *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group* (EORTC/MSG). Os critérios para notificação das infecções estão a seguir:

- Infecção da corrente sanguínea

LCBI (*Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection*) 1: isolamento de microrganismo patogênico em uma ou mais hemoculturas E o microrganismo não está relacionado a processo infeccioso em outro sítio.

LCBI 2: presença de, pelo menos, um dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida: 1) febre, 2) calafrios, 3) hipotensão arterial E isolamento do mesmo microrganismo, habitual contaminante de pele, em duas ou mais hemoculturas coletadas no mesmo dia ou em dias consecutivos E o microrganismo não está relacionado a processo infeccioso em outro sítio.

MBI-LCBI (*Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection*) 1: paciente preenche critérios para LCBI 1 E isolamento de microrganismos intestinais (ANEXO 2) E neutropenia 3 dias antes E 3 dias depois da hemocultura positiva

MBI-LCBI 2: paciente preenche critérios para LCBI 2 E isolamento de *Streptococcus viridans* em 2 ou mais hemoculturas E neutropenia 3 dias antes E 3 dias depois da hemocultura positiva

- Infecção por *Clostridium difficile*

CDI (*Clostridium difficile* Infection): presença de, pelo menos, um dos seguintes critérios: 1) teste de toxina A e B positivo em fezes diarreicas; 2) Exame histopatológico compatível com colite pseudomembranosa.

- Enterocolite neutropênica

Presença de neutropenia (neutrófilos < 500 células/mm³), espessamento da parede intestinal maior que 4 mm, visualizado por ultrassonografia e/ou tomografia, febre e sintomas abdominais como dor, distensão, diarreia e sangramento intestinal.

- Pneumonia

PNU 1 (*Clinically Defined Pneumonia*): presença de, pelo menos, um dos seguintes critérios: 1) infiltrado, consolidação, cavitação novos, persistentes e progressivos E pelo menos um dos seguintes: 1) febre; 2) leucopenia (< 4000 células/mm³) OU leucocitose (> 12000 células/mm³) E pelo menos dois dos seguintes: 1) aparecimento de escarro purulento ou mudança na característica do escarro ou aumento do volume das secreções respiratórias na necessidade de aspiração; 2) aparecimento ou piora da tosse, dispneia ou taquipneia; 3) presença de crepitações ou som bronquial OU 4) piora das trocas gasosas.

PNU 2 (*Pneumonia with Specific Laboratory Findings*): paciente preenche critérios para PNU1 E pelo menos um dos seguintes: isolamento de microrganismo em sangue, fluido pleural, aspirado alveolar ou tecido pulmonar.

- **Infecção do trato urinário:** presença de pelo menos um dos seguintes: 1) febre; 2) dor suprapúbica; 3) reflexo doloroso em região costovertebral; 4) disúria; 5) urgência urinária OU 6) polaciúria E isolamento de mais de 100000 UFC/ml de não mais que duas espécies de bactérias em urocultura.

- **Infecção de pele e partes moles:** presença de pelo menos um dos seguintes: 1) drenagem purulenta; 2) pústulas; 3) vesículas; 4) bolhas (excluindo acne) E pelo menos dois dos seguintes: dor, calor, edema ou eritema E pelo menos 1 dos

seguintes: 1) isolamento de microrganismo em aspirado da lesão; 2) presença de células gigantes multinucleadas em exame microscópico da lesão

- Infecção Fúngica Invasiva (IFI)

Infecção Fúngica Invasiva comprovada: histopatologia, citopatologia ou exame microscópico direto de espécime obtido por aspiração ou biópsia com presença de hifas ou evidências de invasão tecidual associada OU recuperação de fungo filamentosos em cultura de sítio estéril + alterações clínicas ou radiológicas consistentes com processo infeccioso.

Infecção Fúngica Invasiva provável: presença de neutropenia < 500 células/mm³ por mais de 10 dias + alterações na tomografia de tórax, seios paranasais ou crânio + detecção de antígeno ou constituintes da parede celular.

Infecção Fúngica possível: presença de neutropenia < 500 células/mm³ por mais de 10 dias + alterações na tomografia de tórax, seios paranasais ou crânio.

- Febre sem foco infeccioso determinado: neutropenia febril sem sinais clínicos ou laboratoriais que indiquem foco infeccioso específico.

g. Coleta de dados

Todos os pacientes foram acompanhados pelo investigador a partir da identificação da febre com neutropenia até a suspensão dos antibióticos. A identificação dos pacientes foi realizada diariamente através da avaliação de hemograma e registro de febre em prontuário. Uma vez identificada a neutropenia febril, realizou-se acompanhamento conforme protocolo institucional. A coleta de dados incluiu variáveis demográficas e clínicas dos pacientes registrados no prontuário. Para notificação das infecções foi realizada vigilância ativa, diária e prospectiva e utilizadas as definições do NHSN (2015) vinculado ao CDC, registradas diariamente por profissionais treinados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH).

h. Análise estatística

A estatística descritiva foi utilizada para obtenção de média, mediana, quartis e desvio-padrão. O intervalo de 95% de confiança foi utilizado para descrever os resultados das variáveis de interesse do presente estudo. A associação entre duas

variáveis categóricas foi realizada através do teste *Qui-quadrado de Pearson* e pelo teste *exato de Fisher*. Para diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os grupos, calculou-se o grau de associação entre duas variáveis categóricas pelo *Odds Ratio*. O teste *t de student* comparou médias entre crianças com e sem infecção. A homogeneidade das variâncias de cada variável foi averiguada pelo teste de *Levene*. O modelo de Regressão Logística identificou variáveis que se associaram de forma conjunta na ocorrência das infecções documentadas e o ajuste de *Hosmer e Lemeshow* avaliou o ajuste do modelo aos dados da pesquisa. As medidas de pseudo- R^2 de *Cox & Snell* e *Nagelkerke* avaliaram se as variáveis eram suficientes para explicar o desfecho. A variável categórica com mais de duas categorias (grau de neutropenia > 500 , entre 500 e 100 e < 100) foi dicotomizada e transformada em variável tipo *Dummy*. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$).

i. Considerações éticas

Trata-se de um braço do Projeto de Pesquisa aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG em 24 de fevereiro de 2016, intitulado “Avaliação do perfil clínico laboratorial de pacientes portadores de doenças onco-hematológicas internados na Unidade Funcional Pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG (CAAE – 52792715.5.0000.5149).

5. ARTIGO ORIGINAL: ESTUDO PROSPECTIVO DOS FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM NEOPLASIA MALIGNA E NEUTROPENIA FEBRIL DE UMA UNIDADE DE PEDIATRIA DE REFERÊNCIA

Mariana Antunes Faria Lima, Karla Emília de Sá Rodrigues Roberta Maia de Castro Romanelli, Michelle Fonseca Vanucci, Paula Larissa Lebron da Silva, Thaís Baeta

RESUMO

Introdução: Infecção é a principal complicação em crianças com doenças onco-hematológicas. O objetivo do estudo foi identificar os fatores associados com infecção documentada em crianças e adolescentes com neutropenia febril e câncer.

Métodos: foi realizado estudo prospectivo, de coorte que incluiu pacientes menores de 18 anos com neoplasia maligna e neutropenia febril nos meses de junho de 2016 a junho de 2018 tratados em um hospital de referência. As definições de infecção documentada foram baseadas nos critérios do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). Pacientes submetidos a transplante de células hematopoiéticas foram excluídos do estudo.

Resultados: 172 episódios neutropenina febril foram avaliados. A idade média foi de 7,3 anos (IQR 4,0 – 10,0) e 69 casos (32,7%) tinham leucemia linfóide aguda (LLA). Fatores identificados na análise univariada foram: sexo feminino, contagem de monócitos < 100 cel/mm³ no início do episódio, plaquetas < 50.000 no início do episódio, proteína C reativa (PCR) > 90 mg/dl no início do episódio, hemoglobina < 7mg/dl no início do episódio, dois episódios de neutropenia febril ou mais, primeiro pico febril internado e positividade da primeira hemocultura colhida. Na análise multivariada as variáveis que permaneceram como fatores de risco independentes foram: PCR no início do episódio febril > 90mg/dl (3,18 OR, IC95% 1,32; 7,68 p 0,01), primeiro pico febril internado (5,88 OR, IC95% 2,75; 12,57 <p 0,001) e primeira hemocultura colhida positiva (3,71 OR, IC95% 1,18; 11,61 p 0,025). A menor probabilidade de um paciente apresentar infecção documentada esteve relacionada a plaquetas > 50.000 no início do episódio febril (0,43 OR, IC95% 0,21; 0,88 p 0,021) e primeiro episódio de neutropenia febril (0,34 OR, IC95% 0,13; 0,92 p 0,034).

Conclusão: O presente estudo encontrou fatores de risco para infecção em pacientes neutropênicos febris utilizando parâmetros clínicos e laboratoriais acessíveis na prática médica diária.

ABSTRACT

Background: Infection is major problem for children with onco-hematological diseases. Our aim was to identify factors associated with documented infection, in children with febrile neutropenia and cancer.

Methods: We conducted a prospective, population-based cohort study that included children ≤ 18 years of age with onco-hematological diseases and febrile neutropenia between June 2016 and June 2018 treated at a reference center. Definition of documented infection was based on CDC criteria. Patients with hematopoietic stem cell transplantation were excluded.

Results: 172 episodes of febrile neutropenia were included. Median age was 7.3 (IQR 4.0-10.0) years and 69 (32,7%) had LLA. Factors identified in univariate analysis were female sex, monocytes count < 100 cells/mm³, platelets $< 50,000$, reactive C protein > 90 mg/dl, hemoglobin level < 7 g/dL, second episode of febrile neutropenia or more, first fever at hospital and positive first blood culture. In multivariate analysis the variables that remained as independent predictive risk factors were platelets $> 50,000$ (0,43 OR, IC95% 0,21; 0,88 p 0,021), reactive C protein > 90 mg/dl (3,18 OR, IC95% 1,32; 7,68 p 0,01), first episode of febrile neutropenia (0,34 OR, IC95% 0,13; 0,92 p 0,034), first fever at hospital (5,88 OR, IC95% 2,75; 12,57 $< p$ 0,001) and positive first blood culture (3,71 OR, IC95% 1,18; 11,61 p 0,025).

Conclusions: This study found risk factors for infection in patients with febrile neutropenia using clinical and laboratory parameters accessible in medical practice.

Key words: "Risk," "Bacteremia", "Febrile Neutropenia" and "Child"

INTRODUÇÃO

A neutropenia febril é uma complicação frequente em crianças que recebem quimioterapia^{1,2}. Taxas de bacteremia, nessa população, variam de 6% a 60% entre os estudos publicados nos últimos 20 anos e os focos infecciosos mais citados são os tratos respiratório inferior, urinário e gastrointestinal³⁻⁸. As infecções com confirmação clínica ou microbiológica correspondem a menos da metade de todos os casos de neutropenia febril e a maioria das crianças permanece assintomática durante o tratamento⁹.

Vários estudos identificaram o tipo de neoplasia, intensidade de quimioterapia, duração e grau de neutropenia, número de plaquetas e valor de proteína C reativa como fatores relacionados ao risco de complicações infecciosas em pacientes pediátricos neutropênicos febris^{4, 10-12}. Esses fatores podem variar de acordo com as características demográficas de cada local e, portanto, recomenda-se que estratificações de risco para predição das complicações infecciosas nessa população leve em consideração tais diferenças^{2, 13}.

O Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) é referência no estado para tratamento de neoplasias malignas em pediatria e não possui dados sistematicamente catalogados a respeito da epidemiologia da neutropenia febril dessa população. O presente estudo teve por objetivo descrever o perfil clínico, laboratorial e microbiológico de pacientes pediátricos internados e em tratamento oncológico durante os episódios de neutropenia febril e verificar a associação entre os parâmetros clínicos e laboratoriais com a infecção documentada.

MÉTODOS

Delineamento e local

Foi realizado estudo prospectivo no período de junho de 2016 a junho de 2018, na Unidade de Internação Pediátrica do HC/UFMG.

Crêterios de Inclusão

Foram incluídos crianças e adolescentes menores de 18 anos com diagnóstico de câncer e neutropenia febril definida como temperatura axilar $> 38^{\circ}\text{C}$ em medida única ou $> 37,8^{\circ}\text{C}$ por pelo menos uma hora ou em duas medidas em 24 horas e contagem de neutrófilos < 500 células/ mm^3 ou entre 500-1000 células/ mm^3 com previsão de queda. Os pacientes foram acompanhados a partir da identifica o da febre com neutropenia até a suspensão dos antibióticos. A identifica o dos pacientes elegíveis para o estudo foi realizada diariamente por meio da verifica o do hemograma e do registro de febre no prontuário. Pacientes com transplante de células hematopoiéticas foram excluídos, pois são internados em outro setor do hospital.

Coleta de dados e seguimento

A coleta de dados incluiu as seguintes variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes no início do episódio de neutropenia febril: idade, sexo, tipo de neoplasia, contagem absoluta de neutrófilos, contagem absoluta de monócitos, contagem de plaquetas, PCR, hemoglobina, primeira neutropenia febril, local do primeiro pico febril (em casa ou internado), positividade da primeira hemocultura e presença de cateter central. Considerou-se como primeira hemocultura aquela colhida para rastreio infeccioso no início do episódio de neutropenia febril.

A variável desfecho (dependente) foi definida como infec o documentada.

Os pacientes foram diagnosticados e tratados de acordo com protocolo vigente na Unidade de Internat o Pediátrica que inclui, além de anamnese e exame físico completo, investiga o propedêutica com hemograma, PCR, hemocultura, urina rotina e urocultura. A terapia antimicrobiana empírica inicial   feita com cefalosporina de quarta gera o.

Crêterios de Infec o

Os cr terios de infec o utilizados foram os padronizados pelo *National Healthcare Safety Network (NHSN) do Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*¹⁴ e pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG)*¹⁵. Dessa forma, as infec es foram divididas em 08 grupos: febre sem foco infeccioso

determinado; infecção da corrente sanguínea; infecção por *Clostridium difficile*; enterocolite neutropênica; infecção fúngica invasiva; infecção de pele e partes moles; infecções do trato respiratório inferior e infecções do sistema gênito-urinário. Registro em prontuário de sinais e sintomas de infecções de via aérea superior foi considerado como *outras infecções*.

Método de identificação de microrganismo e teste de sensibilidade

O isolamento microbiológico foi feito com o método automatizado (VITEK2) e com teste de sensibilidade por difusão em disco de ágar (Kirby Bauer) para confirmação do perfil de resistência. O perfil de sensibilidade dos microrganismos foi estabelecido pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), baseada no *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*¹⁶.

Análise estatística

A estatística descritiva foi utilizada para obtenção de média, mediana, quartis e desvio-padrão. O intervalo de 95% de confiança foi utilizado para descrever os resultados das variáveis de interesse do presente estudo. A associação entre duas variáveis categóricas foi realizada através do teste *Qui-quadrado de Pearson* e pelo teste *exato de Fisher*. Para diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os grupos, calculou-se o grau de associação entre duas variáveis categóricas pelo *Odds Ratio*. O teste *t de student* comparou médias entre crianças com e sem infecção. A homogeneidade das variâncias de cada variável foi averiguada pelo teste de *Levene*. O modelo de Regressão Logística identificou variáveis que influenciaram de forma conjunta na ocorrência das infecções documentadas e o ajuste de *Hosmer e Lemeshow* avaliou o ajuste do modelo aos dados da pesquisa. As medidas de pseudo- R^2 de *Cox & Snell* e *Nagelkerke* avaliaram se as variáveis eram suficientes para explicar o desfecho. A variável categórica com mais de duas categorias (grau de neutropenia > 500 , entre 500 e 100 e < 100) foi dicotomizada e transformada em variável tipo *Dummy*. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG em 24 de fevereiro de 2016 (CAAE – 52792715.5.0000.5149).

RESULTADOS

Características populacionais

Um total de 211 episódios de neutropenia febril em 93 pacientes foi avaliado de junho de 2016 a junho de 2018. Trinta e nove episódios foram excluídos da análise estatística por se tratarem de crianças com doença hematológica que não receberam quimioterapia (anemia aplástica), restando 172 casos, com média de 2,0 episódios por paciente. A idade média das crianças no início do episódio foi de 7,3 anos e 54,7% eram do sexo masculino. A distribuição das doenças de base foi a seguinte: 68,6% da população tinha diagnóstico de leucemia e linfoma e 31,4% tinha tumor sólido. Os pacientes com recidiva tumoral corresponderam a 21,5% da população estudada.

A média da contagem absoluta de neutrófilos no início do episódio foi de 342,3 células/mm³ e 61% dos casos apresentavam neutropenia grave (< 100 células/mm³). A média de contagem absoluta de monócitos no início do episódio foi de 137,1 células/mm³ e 74,4% apresentavam contagem de monócitos menor que < 100 células/mm³. O valor médio de PCR foi de 68 mg/L e 79,9% dos casos apresentavam PCR > 90 mg/L na primeira medida.

Dezenove por cento dos casos apresentavam o primeiro episódio de neutropenia febril de seu tratamento e 53,2% apresentaram o primeiro pico febril em casa. A duração média da febre, tempo de internação e de antibioticoterapia foi de 13,1, 41,7 e 19,7 dias, respectivamente. Trinta e um (18%) pacientes cursaram com choque séptico e 21 (12,2%) foram transferidos para a Unidade de Terapia Intensiva. A taxa de mortalidade foi de 4,7% (8 pacientes). Os dados clínicos e demográficos encontram-se resumidos na tabela 1.

Etiologia e sítio das infecções documentadas

A tabela 2 mostra os patógenos identificados em culturas de sangue e urina. O isolamento de bactérias gram-positivas ocorreu em 38 hemoculturas (48%) e a bactéria mais prevalente foi o *Staphylococcus epidermidis* (13,4%), seguido da *Pseudomonas aeruginosa* (12,1%) e *Klebsiella pneumoniae* (10,9%). O patógeno mais encontrado em urocultura foi a *Klebsiella pneumoniae*, em 4 amostras de urina.

TABELA 1 – Características clínicas e demográficas em uma coorte de crianças com câncer e neutropenia febril internadas no Hospital das Clínicas no período de junho de 2016 a junho de 2018.

Características	N = 172	
	N	%
Idade (em anos)		
<i>Média ± d.p</i>	7,3 ± 4,7	
Sexo		
<i>Feminino</i>	78	45,3
<i>Masculino</i>	94	54,7
Tipo de câncer		
<i>LLA</i>	69	41,8
<i>LMA</i>	38	23,0
<i>Linfoma</i>	11	6,6
<i>SNC</i>	12	7,4
<i>Ósseos</i>	13	7,8
<i>Sólidos</i>	22	13,4
Recidiva		
<i>Sim</i>	37	21,5
<i>Não</i>	135	78,5
Nº de neutrófilos na admissão		
<i>Média ± d.p</i>	342,3 ± 900,4	<i>Média ± d.p</i>
<i>≤ 100</i>	105	<i>≤ 100</i>
Nº de Monócitos na admissão		
<i>Média ± d.p</i>	137,1 ± 294,4	<i>Média ± d.p</i>
<i>≤ 100</i>	128	74,4
Nº de Plaquetas na admissão		
<i>Média ± d.p</i>	83.086 ± 100.333	
<i>≤ 50.000</i>	94	54,7
Nº de PCR na admissão		
<i>Média ± d.p</i>	68,0 ± 73,0	
<i>≤ 90</i>	135	79,9

PCR: proteína C reativa

Acinetobacter baumannii (1 caso) e *Fusarium* sp. (3 casos) foram os patógenos isolados em cultura de pele. Os patógenos multirresistentes corresponderam a 30,9% das culturas analisadas.

TABELA 2 - Patógenos isolados em culturas de pacientes pediátricos com neutropenia febril e câncer internados no Hospital das Clínicas no período de junho de 2016 a junho de 2018

Patógeno	Culturas			
	Sangue		Urina	
	N	%	N	%
Bactérias				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	7,3	-	-
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	2,4	-	-
<i>Bacillus</i> sp.	1	1,2	-	-
<i>Corynebacterium</i> sp.	2	2,4	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	3,6	1	14,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2,4	-	-
<i>Enterococcus faecium</i>	2	2,4	-	-
<i>Escherichia coli</i>	6	7,3	1	14,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	4,8	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	10,9	4	57,1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1,2	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	12,1	1	14,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2,4	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	13,4	-	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	6,0	-	-
<i>Staphylococcus hominis</i>	4	4,8	-	-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1,2	-	-
<i>Staphylococcus</i> sp. Coagulase-negativo	1	1,2	-	-
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	1,2	-	-
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	1,2	-	-
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1,2	-	-
Fungos				
<i>Candida guilhermondii</i>	1	1,2	-	-
<i>Candida krusei</i>	2	2,4	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	3	3,6	-	-
TOTAL	82	100,0	7	100,0

Dentre os episódios de neutropenia febril, 56 (32,5%) apresentaram colonização por bactérias multirresistentes. Em 14 casos (25%) foram identificadas enterobactérias multirresistentes, 14 (25%) por bactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), 11 (19,6%) por *Acinetobacter* sp. multirresistente, 9 (16%) por *Enterococcus* sp. resistente à vancomicina (VRE), 7 (12,5%) por *Pseudomonas* sp. multirresistente e 1 caso (1,8%) por *Stenotrophomonas maltophilia*. Febre sem foco infeccioso identificado foi o diagnóstico clínico mais frequente, correspondendo a 58,3% dos episódios de neutropenia febril. Infecção de corrente sanguínea ocorreu em 15,6% dos episódios, sendo 22 deles (10,4%) relacionados à quebra de barreira mucosa.

Os 5 tipos possíveis de infecções restantes contabilizaram menos de 10% dos casos e o registro em prontuário de sinais e sintomas de infecções de via aérea superior foi considerado como *outras infecções* e corresponderam a 6,1% dos episódios de neutropenia febril (tabela 3).

TABELA 3 – Infecções documentadas em pacientes pediátricos com neutropenia febril e câncer internados no Hospital das Clínicas no período de junho de 2016 a junho de 2018

Desfechos	Frequência	
	N	%
Sem foco infeccioso documentado	123	58,3
Infecção de Corrente Sanguínea		
<i>Com confirmação laboratorial (LCBI)</i>	11	5,2
<i>Com confirmação laboratorial e quebra de barreira mucosa (MBI-LCBI)</i>	22	10,4
Infecção Fúngica Invasiva		
<i>Comprovada</i>	5	2,3
<i>Provável</i>	2	0,9
<i>Possível</i>	16	7,6
Pneumonia		
<i>Clínica</i>	6	2,8
<i>Com confirmação laboratorial</i>	4	1,8
Trato Urinário	7	3,3
Enterocolite Neutropênica	8	3,8
<i>Clostridium difficile</i>	1	0,4
Pele e subcutâneo	1	0,4
Outras	13	6,1

Análise univariada da associação entre as características clínicas e laboratoriais e a evidência de infecção documentada

Fatores identificados na análise univariada com associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) ao desfecho infecção foram: sexo feminino, contagem absoluta de monócitos $< 100 \text{ cel/mm}^3$ no início do episódio, contagem de plaquetas < 50.000 no início do episódio, PCR $> 90 \text{ mg/dl}$ no início do episódio, hemoglobina $< 7 \text{ mg/dl}$ no início do episódio, dois ou mais episódios de neutropenia febril, primeiro pico febril durante internação hospitalar e positividade da primeira hemocultura colhida (tabela 4).

TABELA 4 – Fatores preditivos para infecção em pacientes pediátricos com neutropenia febril e câncer internados no Hospital das Clínicas no período de junho de 2016 a junho de 2018: análise univariada

Variável	Infecção documentada						
	Presente		Ausente		OR*	IC95%**	P***
	N	%	N	%			
Sexo							
<i>Feminino</i>	39	50,0	39	50,0	1,8	1,1; 3,4	0,049
<i>Masculino</i>	33	35,1	61	64,9			
Monócitos							
< 100	61	47,7	67	52,3	2,7	1,3; 5,9	0,009
≥ 100	11	25,0	33	75,0			
Plaquetas							
≤ 50.000	49	52,1	45	47,9	2,6	1,4; 4,9	0,003
> 50.000	23	29,5	55	70,5			
PCR							
> 90	20	58,8	14	41,2	2,3	1,1; 4,9	0,032
≤ 90	52	38,5	83	61,5			
Hemoglobina							
≤ 7	15	65,2	8	34,8	3,0	1,2; 7,6	0,015
> 7	57	38,3	92	61,7			
Local da Febre							
<i>Hospital</i>	49	61,3	31	38,8	4,7	2,4; 9,0	<0,001
<i>Domicílio</i>	23	25,3	68	74,7			
Primeira Hemocultura							
<i>Positiva</i>	17	73,9	6	26,1	4,8	1,8; 13,0	<0,001
<i>Negativa</i>	55	36,9	94	63,1			

*OR: Odds ratio, **IC95%: intervalo de confiança, *** p: probabilidade de confiança.

Análise multivariada da associação entre as características clínicas e laboratoriais e a evidência de infecção documentada

As variáveis que permaneceram no modelo multivariado associadas à infecção foram: contagem de plaquetas no início do episódio ≤ 50.000 (2,32 OR, IC95% 1,11; 4,76 p 0,021), PCR no início do episódio $> 90\text{mg/dL}$ (3,18 OR, IC95% 1,32; 7,68 p 0,01), primeiro pico febril com o paciente internado (5,88 OR, IC95% 2,75; 12,57 $<p$ 0,001), primeiro episódio de neutropenia febril (0,34 OR, IC95% 0,13; 0,92 p 0,034), e primeira hemocultura negativa (0,27 OR, IC95% 0,07; 0,84 p 0,025) (tabela 5).

A acurácia do modelo mostrou especificidade de 84,4%, sensibilidade de 63,2%, 25% falso-positivos e 24,3% falso-negativos. Os parâmetros que avaliaram o ajuste do modelo logístico mostram valores dos *pseudos-R²* próximos ou abaixo de 0,30 (*pseudo R² de Cox & Snell* = 0,239 e *pseudo R² de Nagelkerke* = 0,321).

TABELA 5 – Fatores preditivos para Infecção em pacientes pediátricos com neutropenia febril e câncer internados no Hospital das Clínicas no período de junho de 2016 a junho de 2018: análise multivariada

Variável	β	Qui-quadrado (Wald)	P	O.R.	I.C.-95% p/ O.R.
Constante	-1,031	8,749	0,003	—	—
<i>Plaquetas < 50.000/mm³</i>	0,856	5,303	0,021	2,32	(1,13; 4,76)
<i>PCR > 90mg/L</i>	1,157	6,612	0,010	3,18	(1,32; 7,68)
<i>1ª neutropenia febril</i>	-1,079	4,514	0,034	0,34	(0,13; 0,92)
<i>Febre internado</i>	1,771	20,823	< 0,001	5,88	(2,75; 12,57)
<i>Hemocultura negativa na admissão</i>	-1,310	5,054	0,025	0,27	(0,07; 0,84)

O valor de **p** refere-se à probabilidade de significância do teste de *Wald* da Análise de Regressão Logística. Pseudo R² (Cox & Snell) = 0,239 Pseudo R² (Nagelkerke) = 0,321

DISCUSSÃO

A identificação do foco infeccioso, definido como infecção documentada, é dificultada pela redução da resposta inflamatória relacionada à quimioterapia ou pela própria doença de base¹⁷. Nesse estudo, 58% dos episódios não tiveram o foco infeccioso identificado, característica similar ao observado em outras publicações^{1, 11, 18, 19}. Bakhshi et al¹⁹ propôs que a ausência de sinais e sintomas clínicos na admissão pode representar infecção leve, presumidamente viral ou ser resultado de processo inflamatório não infeccioso.

O relato em prontuário de sinais e sintomas de infecção de via aérea superior, como tosse, coriza, espirros e odinofagia foi encontrado em 13 episódios e classificado como outras infecções nessa análise descritiva. Rondinelli et al⁸ reportou que a ausência de sinais gripais à admissão constitui fator independente de risco para infecção grave (5,1 OR; IC95% 1,7 – 15,0, p <0,001). Tais características poderiam influenciar na decisão de alta precoce após o período inicial de observação¹¹. Para corroborar a impressão clínica relacionada às possíveis infecções virais seria interessante a realização de testes de identificação viral, entretanto, tais exames não são disponíveis na instituição em que a análise ocorreu.

A infecção de corrente sanguínea foi a infecção documentada mais prevalente (15,6%), sendo que pouco mais da metade (52%) dos patógenos identificados foram bactérias gram-negativas. Contrastando os estudos realizados em países desenvolvidos^{12, 18, 20} onde os gram-positivos são mais frequentes que os gram-negativos, nessa coorte os resultados mostram frequências similares entre esses patógenos. Isso pode ser justificado pelo menor uso de cateteres de longa permanência em comparação aos países desenvolvidos, fazendo com que os patógenos de trato gastrointestinal permaneçam como importantes causadores de bacteremia. Um estudo realizado em El Salvador²¹, país em desenvolvimento assim como o Brasil, apresentou taxas de gram-positivos maiores do que de gram-negativos, mesmo relatando baixa frequência de cateteres centrais, o que evidencia a importância da coleta de dados locais para entendimento do perfil microbiológico de cada instituição.

Apesar dos pacientes com neutropenia febril induzida por quimioterapia apresentarem fragilidade e ruptura de mucosas, apenas 22 casos (10,4%) foram

notificados com infecção de corrente sanguínea relacionada à quebra de barreira mucosa (MBI-LCBI), pois o critério do CDC determina que deve haver um período de 7 dias de neutropenia e a bactéria identificada deve ser proveniente do trato gastrointestinal. Por esse motivo, nem todos os episódios foram classificados como tal. Não encontramos, após revisão de literatura, nenhum outro estudo que tenha apresentado dados relativos à infecção de corrente sanguínea relacionada à quebra de barreira mucosa.

Os cinco fatores que permaneceram no modelo independentemente associados com o desfecho infecção também foram observados por outros autores em estudos prévios^{6, 22-26}. A variável de maior significância estatística foi o 1º pico febre no paciente hospitalizado, com chance 5,88 vezes maior de infecção documentada quando comparado aos pacientes que apresentaram pico febril em domicílio. De forma semelhante, Rosenblum et al²² demonstrou que neutropênicos hospitalizados por mais de 48 horas tiveram maior chance de apresentarem hemoculturas positivas ao longo do tratamento (OR 3,38 IC95% 1,45; 7,87). Pacientes internados são expostos a patógenos multirresistentes e possuem maior risco de complicações infecciosas, o que evidencia a importância de se identificar pacientes que podem, com segurança, receber tratamento ambulatorial.

O segundo fator de maior significância estatística foi a presença de PCR > 90 mg/L no início do episódio (OR 3,18 IC95% 1,32; 7,68). Valores aumentados desse reagente de fase aguda é fator de risco conhecido e demonstrado em diversos estudos publicados^{6, 23-26}. Santolaya et al²³ estabeleceu o ponto de corte de 90 mg/L como preditor de infecção bacteriana grave associado a outros 4 parâmetros: hipotensão (RR 2,7 IC95% 2,3; 3,2), recidiva de leucemia (RR 1,8 IC95% 1,7; 2,3), última quimioterapia há menos de 7 dias (RR 1,3 IC95% 1,1; 1,6) e contagem de plaquetas < 50.000/mm³ (RR 1,7 IC95% 1,4; 2,2). No presente estudo optou-se por utilizar esses mesmos pontos de corte para PCR e plaquetas, uma vez que tais valores foram reproduzidos ao longo dos anos em outras publicações^{24, 26, 27}.

Contagem de plaquetas < 50.000/mm³ representou um risco 2,32 vezes maior de infecção documentada nesta análise. Essa variável é um fator indireto de risco uma vez que indica mielossupressão e, talvez, neutropenia mais profunda com maior propensão a complicações infecciosas^{10, 12, 23}.

Dois fatores identificados na análise multivariada tiveram associação negativa com infecção documentada. Pacientes que apresentaram a 1^o neutropenia febril tiveram menor chance de identificação de foco infeccioso, o que pode significar menor risco de evolução desfavorável. Wicki et al²⁸ mostrou que episódios prévios de neutropenia febril é fator independente de risco para bacteremia em um novo episódio (RR 2,10 IC95% 1,68 – 2,63 p < 0.001). Esses resultados alertam para a necessidade de acompanhamento clínico mais rigoroso em pacientes que apresentam mais de 1 episódio de neutropenia febril ao longo do tratamento quimioterápico.

No presente estudo, pacientes cuja primeira hemocultura colhida no episódio febril não identificou patógeno, tiveram menores chances de apresentarem infecção documentada. Hakim et al¹¹ relatou que 93% das bacteremias foram diagnosticadas nas primeiras 24 horas de neutropenia febril, com tempo médio de positividade de 12 horas. Tais resultados corroboram com diretrizes americanas de neutropenia febril em pediatria que recomenda a descontinuidade da antibioticoterapia em pacientes clinicamente bem, com hemoculturas negativas em 48 horas, sem febre há 24 horas e com evidência de recuperação medular².

Pelos índices de acurácia apresentados (Especificidade = 84,4% e sensibilidade = 63,7%) pode-se afirmar que o modelo é útil para identificar crianças com baixo risco à admissão de evoluir para infecção documentada e capacidade moderada de prever crianças com risco aumentado à admissão de evoluir para o desfecho proposto.

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de modelos de estratificação de risco se tornou parte integral do manejo da neutropenia febril por identificar pacientes elegíveis para tratamentos que resultem em melhoria da qualidade de vida e redução de custos. O estudo encontrou 5 fatores relacionados à infecção documentada: PCR > 90 no início do episódio febril, contagem de plaquetas < 50.000, segundo episódio de neutropenia febril ou mais, primeiro pico febril durante a internação e positividade da primeira hemocultura colhida que poderão ser utilizados para a elaboração de escores de risco. É importante destacar que os fatores de risco identificados foram parâmetros clínicos e laboratoriais acessíveis na prática médica diária.

REFERÊNCIAS

1. Binz P, Bodmer N, Leibundgut K, Teuffel O, Niggli FK, Ammann RA. Different fever definitions and the rate of fever and neutropenia diagnosed in children with cancer: A retrospective two-center cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;0:799–805
2. Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, et al. Therapy-Induced Alterations in Host Defense in Children Receiving Therapy for Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.*1997;19(5):399-417.
3. Yilmaz S1, Oren H, Demircioğlu F, Irken G. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BFMprotocols.*Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Apr-May;25(3):195-204
4. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR et al. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Medical & Pediatric Oncology.* 2003; 41:436-443
5. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer* 2014 Jan;22(1):269e77
6. Baraka A, Zakaria M et al. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol.* 2018 Aug;108(2):184-191.
7. Ducasse K, Fernández J, Salgado C. et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Rev. chil. infectol.* [online]. 2014, vol.31, n.3, pp.333-338. ISSN 0716-1018.
8. Rondinelli P, Ribeiro K, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006 28:665-670.
9. Macher E, Dubos F, Garnier N, et al. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:662–667
10. Agyeman P, Aebi C, Hirt A et al. Predicting Bacteremia in Children With Cancer and Fever in Chemotherapy-induced Neutropenia Results of the Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: e114–e119
11. Hakim H, Flynn P, Knapp K, Srivastava DK. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children with Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009 September ; 31(9): 623-629
12. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2008-2014.
13. Oberoi, S. et al. Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. *Support Care Cancer.* 2017. 25 (11); 3523-3528.
14. CDC. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection) disponível em https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABScurrent.pdf acesso em 01/12/18
15. Pauw, B. D. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group.. *Clin Infect Dis.*, Copenhagen, v. 46, n. 12, p. 1813-21, jun. 2015.

16. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 29th. clsi supplement m100. Disponível em: <https://clsi.org/media/2663/m100ed29_sample.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2019.
17. Tezcan G¹, Kupesiz A, Ozturk F, Ogunc D, Gultekin M, Yesilipek A et al. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Apr-May;23(3):217-29.
18. Agyeman P¹, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss Pediatric Oncology Group 2003 fever and neutropenia study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):e219-25
19. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: An Analysis of 222 Febrile Neutropenic Episodes *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jun;25(5):385-92.
20. Miedema KG, de Bont ES, Oude NCS, van Vliet D, Kamps WA et al. Validation of a new risk assessment model for predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol* 2011; 29:e182-185
21. Gupta S, Bonilla M, Gamero M, et al. Microbiology and mortality of pediatric febrile neutropenia in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 May;33(4):276-80. doi: 10.1097/MPH.0b013e31820ff632.
22. Rosenblum J, Lin J, Kim M et al. Repeating blood cultures in neutropenic children with persistent fevers when the initial blood culture is negative. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):923-7. doi: 10.1002/pbc.24358. Epub 2012 Oct 9.
23. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol*. 2001;19: 3415–3421.
24. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:678–683.
25. Santolaya M, Alvarez A, Aviles C et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jun;27(6):538-43. doi: 10.1097/INF.0b013e3181673c3c.
26. Badurdeen S, Hodge G, Osborn M, et al. Elevated serum cytokine levels using cytometric bead arrays predict culture-positive infections in childhood oncology patients with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:e36-e38.
27. El-Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM et al. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Mar;29(3):131-6.
28. Wicki S, Keisker A, Aebi C, et al. Risk prediction of fever in neutropenia in children with cancer: a step towards individually tailored supportive therapy? *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Dec;51(6):778-83.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo foi capaz de descrever o perfil clínico, laboratorial e microbiológico catalogou dos pacientes neutropênicos febris de uma instituição de referência no tratamento do câncer pediátrico e as correlacionou com risco de infecção nessa população. Tal iniciativa encontrou 5 fatores relacionados à infecção documentada e a identificação desses fatores no início do episódio pode servir de base para decisões clínicas relacionadas ao manejo desses pacientes, como tempo e tipo de antibioticoterapia, alta hospitalar e necessidade de extensão de propedêutica.

Por se tratarem de parâmetros clínicos e laboratoriais acessíveis na prática diária, os fatores de risco encontrados poderão ser utilizados em pesquisas subsequentes com o objetivo de elaborar escore de predição para baixo e alto risco infeccioso em pacientes neutropênicos febris pediátricos adequados à nossa realidade.

APPENDIX 1. TABLE OF SELECTED ARTICLES

Studies characteristics considering risk factors related to infection in pediatric cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia

Ref	First author, year, local	Type of study	Population (n)	Objective	Results	CASP (%)
1	Agyeman, 2011, Switzerland	Retrospective	Febrile Neutropenia < 18 years (423)	To develop a score predicting the risk of bacteremia in cancer patients with fever and neutropenia (FN), and to evaluate its performance.	Score prediction using 4 variables at reassessment :Hb> 90 g/L —OR 5.3 (95% CI 2.5–11.0) p= 0.001 - 3 points, platelets < 50 G/L OR 4.6 (95% CI 2.1–10.3) p= 0.001 - 3 points, shaking chills OR10.3 (95%4.1–25.6) p= 0.001- 5 points, other need for inpatient treatment— OR 4.1 (95%2.1–8.1) p= 0.001 - 3 points (Hight Risk >=3). Sens= 93% (IQR, 91%–97%); Spec= 41% (IQR, 22%–45%); NPV= 97% (IQR, 96%–97%); PPV= 23% (IQR, 19%–24%).	100
5	Baorto, 2001, USA	Retrospective	FN in children (1171)	To identify clinical and laboratory parameters associated with a low risk of bacteremia in children with malignant disease and febrile neutropenia.	The lowest frequency of bacteremia (6.1%) occurred in the children with an admission AMC > 155 Sensitivity= 94% e Specificity= 17%, OR 0,31 (95% CI 0,16 - 0,60)	91
15	Miedema, 2011, Netherlands	Prospective	FN in children (210)	To determine whether Ammann ¹ study could be replicated in other populations of pediatric oncology patientswith FN.	Bacteremia prediction: specificity =57% (95% CI 50 – 64%) sensitivity=82% (95% CI 77-87%), NPV 91% (95% CI 87-95%) e PPV 23% (95% CI 17-30%) bacteremias were predicted worse in our cohort.	100
16	Ammann, 2003, Switzerland	Retrospective	FN < 18 years (285)	To define a rule predicting the risk to develop severe bacterial infection (SBI) in children and adolescents with FN, based on information accessible at presentation	The final logistic regression model comprised seven independently significant covariates, SBI being predicted by:(i)boné marrow involvement (OR6.40;95%CI,2.66– 15.2); absence of clinical signs of viral infection (OR 3.00; 95% CI, 1.45–6.17); high serum CRP level (OR 2.36; 95% CI, 1.40–3.94); low leukocyte count (OR 1.99; 95% CI, 1.32–3.03); presence of a central venous catheter (OR 1.92; 95% CI, 1.02–3.63); high hemoglobin level (OR of low hemoglobin levels 0.58; 95%CI,0.37–0.93);and Pre-B-celleukemia(ORof other diagnoses 0.48; 95% CI, 0.25–0.91).	100
18	Rondinelli, 2006, Brazil	Retrospective	FN < 18 years (283)	To identify risk factors for severe infectious complication associated with the first FN episode.	6 factors: age less than 5 years OR 1,8 (95% CI 1,0-3,4) p 0.049, Hb < 7 OR 2,0 (95% CI 1,2-3,6) p 0.021, body temperature >38.51C OR 1,9 (95% CI 1,0-3,6) p 0.033, presence of a central venous cateter OR 2,8 (95% CI 1,5-5,5) p 0.001, absence of an upper respiratory tract infection OR 5,1 (95% CI 1,7-15,0) p 0.001, and any clinical focus at admission OR 16,6 (95% CI 7,0-39,5) p 0.001. Risk status was stratified into 3 categories	100
19	Baraka,2017, Egypt	Prospective	FN < 16 years (60)	To evaluate the significance of presepsin and other biomarkers for diagnosis of bacteremia.	Statistically significant positive correlation between presepsin, CRP, and PCT p<0,001. Sensitivity=100% and specificity=85,7% (cut-off point of 1014). Presepsin levels were significantly higher in bacteremia group p<0.001.	100
20	Hakim,2009, USA	Retrospective	FN < 22 years (337)	To describe the etiology and clinical course of fever in neutropenic children with cancer in USA.	Patients with FUO had a longer duration of fever since last chemotherapy (6.0 vs. 4.0 days, p=0.01), and were less likely to have an underlying diagnosis of AML (11% vs. 22%, p=0.009) as compared to those for whom an infectious etiology was identified.	100
21	Hazan,2014, Israel and Romenia	Prospective	FN < 18 years (195)	To determine the association between clinical/laboratory parameters and blood stream infection.	The median duration of fever was longer in the BSI group (5d; range) vs. the non-BSI group (2d; range) (P=0.01). The mean monocyte count at the first hospitalization day was higher in the nonBSI group compared with the BSI group (0.14±0.33 vs. 0.06±0.1), respectively, P=0.05). The mean CRP levels between the fifth and the eighth hospitalization days were higher in children with BSI vs. children without BSI (19.6±2.9 vs. 7.2±1.1 P<0.001)	100

APPENDIX 1. Studies characteristics considering risk factors related to infection in pediatric cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia

Ref	First author, year, local	Type of study	Population (n)	Objective	Results	CASP (%)
24	Bakhshi, 2008, India	Retrospective	FN ALL < 15 years (222)	To describe frequency, type, and site of infections and their outcome in various phases of therapy of acute lymphoblastic leukemia	Gastrointestinal tract infections, septicemia, urinary tract infections and cellulitis were seen more frequently in the induction and intensification/consolidation phase of chemotherapy ($p < 0.001$). Documented fungal infections were most commonly seen during the induction phase of chemotherapy ($p = 0.001$)	66
25	Whittle, 2017, USA	Retrospective	FN in neuroblastoma (76)	To describe the rates and etiologies of infections requiring hospitalization in patients with high-risk neuroblastoma undergoing induction chemotherapy.	In multiple logistic regression analysis female sex RR 1,7 (95%CI 0,37-3,05) $p = 0.012$, MYCN amplification RR 1,4 (95%CI 0,01-2,76) $p = 0.05$, private payer RR -1,8 (95%CI -3,27-0,34) $p = 0.016$ were associated to infection.	75
26	Ammann, 2010, Switzerland and Germany	Prospective	FN < 18 years (423)	To develop a risk prediction score for Adverse Events in pediatric patients with cancer with FN.	Four characteristics were associated with future Adverse Events: preceding chemotherapy more intensive than ALL maintenance (OR 8,8 (CI95%2,0-39,8), hemoglobin level > 90 g/L, OR 10,0 (CI95%4,8-20,8), leukocyte less than 0.3G/L OR 5,2 (CI95%2,7-10), and platelet less than 50G/L OR 4,7 (CI95%2,3-9,5).	100
27	Delebarre, 2015, France	Retrospective	FN < 18 years (372)	To identify the variables that could predict severe infection in children with chemotherapy-induced FN.	4 factors to be significantly associated with the risk of severe infection: high risk of prolonged neutropenia (adjusted odds ratio [aOR]=2.5, $P = 0.01$), fever >38.5°C (aOR=3.7, $P = 10$), blood cancer (aOR=1.9, $P = 0.04$), and CRP >90mg/L (aOR=4.5, $P < 10$).	100
28	Santolaya, 2002, Chile	Prospective	FN < 18 years (263)	To prospectively evaluate a model of prediction that incorporates our previously defined risk factors.	Sensitivity = 92%, specificity = 76%, PPV = 82%, and NPV = 90%. 5 clinical and laboratory parameters assessed at admission, identified in previous study, maintained high predictive values when combined appropriately.	100
29	Peralta, 2004, Spain	Retrospective	FN in children (62)	To identify risk factors for bacteremia associated with t FN.	Factors associated to bacteremia: chemotherapy within 10 days of the episode (15/62, 24%), rapid neutropenia (<5 days) (10/62, 16%) and poor bone-marrow recovery (14/62), 22,5%.	58
30	Alexander, 2002, USA	Retrospective	FN in children (188)	To evaluate the feasibility of risk stratification of children with cancer and febrile neutropenia.	The overall incidence of bacteremia was 12.5%, with 22% of those in the high-risk group having positive blood cultures versus 4% of those in the low-risk group ($P < 0.006$)	91
31	Luthi, 2012, Switzerland and Germany	Prospective	FN < 18 years (443)	To describe serious medical complications (SMC) in children with FN regarding incidence, clinical spectrum, and associated characteristics	4 characteristics were significantly and independently associated with the risk of SMC: acute myeloid leukemia, interval since chemotherapy <7 days, severely reduced general condition, and hemoglobin 9.0 g/dl at presentation.	100
32	Villanueva, 2016, USA	Retrospective	FN < 21 years (299)	To describe the rate of readmission and the development of subsequent infections during period of neutropenia.	Patients discharged with an ANC of 100 cells/mm ³ and patients with acute lymphoblastic leukemia were more likely to be readmitted for fever OR 3,68 (95%CI 1,24-10,87)	83
33	Madsen, 2012, USA	Retrospective	FN in children (157)	To validate and refine a previously developed risk model for predicting bacteremia in children with cancer who had fever and neutropenia.	The new model yielded three categories: low risk (temperature <39.5°C and absolute monocyte count >10/mm ³), intermediate risk (temperature <39.5°C and absolute monocyte count <10/mm ³), and high risk (temperature >39.5°C).	58
35	El-Maghraby, 2007, Egypt	Prospective	FN leukemia and lymphoma < 18 years (85)	To determine the value of CRP, IL-8, and MCP-1-a as diagnostic and predictive markers in patients with fever and neutropenia.	Significant relationship between the 3 markers, with a P value of 0.018 for CRP and MCP-1, 0.002 for CRP and IL-8, and 0.018 for MCP and IL-8.	83

APPENDIX 1. Studies characteristics considering risk factors related to infection in pediatric cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia

Ref	First author, year, local	Type of study	Population (n)	Objective	Results	CASP (%)
37	Wicki, 2008, Switzerland	Retrospective	FN < 17 years (629)	To develop models based on clinical variables predicting the risk to develop FN, and FN with bacteremia.	Risk factors for fever in neutropenia with bacteremia: Myelosuppressive intensity of chemotherapy OR 7.41 (95% CI 2.41–22.8) p<0.001, Bone marrow involvement OR 3.77 (95% CI 2.38–5.99) p<0.001, Central venous access device OR 2.48 (95% CI 1.61–3.82) p<0.001, Time after diagnosis [per year] OR 0.10 (95% CI 0.04–0.21) p<0.001, Prior episodes of fever in neutropenia OR 2.95 (95% CI 1.79–4.87) p<0.001.	100
38	Yilmaz, 2008, Turkey	Retrospective	FN < 18 years and leukemia (239)	To evaluate the clinical course, treatment modalities, use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and outcome.	Positive correlation between the duration of neutropenia, time of fever resolution, and the duration of antibiotic therapy was observed (p =.000, r =.56; p=.000, r=.37, respectively). ANC and the duration of neutropenia were found to be inversely correlated (p = .026, r = -.146)	70
39	Aviles-Robles, 2014, Mexico	Prospective	FN < 18 years (217)	To assess the association between bloodstream infection and inpatient length of stay.	Patients with BSIs had a 100% longer relative length of stay compared with patients for whom no pathogen was identified (TR = 2,0 95% CI 1,6 – 2,6).	100
40	Ammann, 2004, Switzerland	Retrospective	FN < 17 years (364)	To define predictors of bacteremia in general and of Gram-negative bacteremia in particular.	Score: Specificity 37% (95% CI 31 to 42%) and NPV =96% (95% CI 91 to 99%) em uma Sensitivity=95%. Variables significantly associated with bacteremia: Bone marrow involvement OR 2.4 (1.3–4.6) Maximum temperature at presentation 39.8°C OR 3.2 (1.5–7.1); Comorbidity requiring hospitalization OR 2.3 (1.3–4.2), ANC < 500 OR 2.4 (1.4–4.1) .	100
41	Ducasse, 2014, Chile	Prospective	FN < 18 years (506)	To compare infectious outcomes between ALL and AML.	Variables (p<0.001): NF episodes in children with AML showed greater depth and duration of neutropenia, > hemodynamic instability, > sepsis, CRP > 90 mg/L for a longer time, more days of hospitalization, > frequency of hospitalization in ICU, > bacteremia.	100
42	Tran, 2014, Canada	Retrospective	FN with AML and bacteremia (290)	To describe the prevalence of second bacteremia during antibiotic treatment for initial bacteremia in children with AML.	Days receiving corticosteroids (OR, 1.09;95% CI 1.07–1.12; P<.0001), cumulative dose of corticosteroids (OR, 1.04;95% CI, 1.00–1.08; P=.035), and days of neutropenia (OR, 1.07;95%CI, 1.02–1.12; P=.007) were significantly associated with second bacteremia.	91
43	Dix, 2012, Canada	Retrospective	FN and AML (342)	To identify factors associated with infection, sepsis and infectious deaths in children with newly diagnosed AML	Risk factors associated to microbiological infection: Cumulative dose of cytarabine RR 1.04 (95%CI 1.02, 1.05) <0.0001, Days receiving corticosteroids RR 1.04 (95% CI 1.03, 1.05) p<0.0001; Clinically Documented Infection: Days receiving corticosteroid RR 1.02 (95% CI 1.01, 1.03) P =0.002, Fluconazole prophylaxis RR 1.46 (95% CI 1.06, 2.02) p=0.022;	100
44	El-Mahallawy, 2005, Egypt	Retrospective	FN < 18 years (1135)	To evaluate different risk factors related to serious bloodstream infectious episodes.	Risk factors associated to to BSI: hospitalization p= 0.014 OR 2.142 (95%CI 1.170 3.921), intensive chemotherapy p <0.001 OR 3.153 (95% CI 1.737 5.725), Polymicrobial episode p <0.001 OR 7.614 (95% CI 3.307 17.532 Lower RT infection p <0.001 OR 4.261 (95% CI 2.307 7.869), Neutrophils at Day 7 >500 p=0.002 OR 0.367 (95% CI 0.192 0.701)	83
45	Rosenblum, 2013, USA	Prospective	FN in children (457)	To examine the rate of detection of bacteremia in subsequent blood cultures when the initial blood culture was negative	Risk factors included a previous history of bacteremia OR 2,77 (95% CI 1,04 - 7,37), and hospitalization for more than 48 hours OR 3,38 (95% IC 1,45-7,87) prior to onset of fever.	91

APPENDIX 1. Studies characteristics considering risk factors related to infection in pediatric cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia

Ref	First author, year, local	Type of study	Population (n)	Objective	Results	CASP (%)
46	Chaudhuri, 2016, India	Prospective	FN between 1 - 12 years (162)	To assess the effect of malnutrition on adverse outcomes.	Strong association between malnutrition and death (odds ratio (OR) 7.286, 95% CI 0.838–63.345, P=0.044), and life-threatening complications show a moderate trend towards significance (OR 3.333, 95% CI 0.791–14.052, P=0.084).	91
47	Gupta, 2011, El Salvador	Prospective	FN < 16 years (106)	To describe microbiology and outcomes.	Older age decreased the infection risk [odds ratio (OR) per year=0.87, 95% CI, 0.75-0.99; P=0.04] while increasing number of days since the last chemotherapy increased the risk (OR=1.03 per day, 95% CI, 1.01-1.04; P=0.002).	100
48	Santolaya, 2008, Chile	Prospective	FN < 18 years (601)	To evaluate 6 biomarkers (eg, BUN, blood glucose, LDH, CRP, IL-8, and PCT) 18–22 obtained within 24 hours of hospital admission as predictors of severe sepsis before it becomes clinically evident.	Risk factors for severe sepsis were age >12 years (OR: 3.85; 95% CI 2.41– 6.15, admission CRP 90 mg/L (OR: 2.03; 95% CI: 1.32–3.14), admission IL-8 200 pg/mL (OR: 2.39; 95% CI: 1.51–3.78), 24-hour CRP 100 mg/L (OR: 3.06; 95% CI: 1.94–4.85), and 24-hour IL-8 300 pg/mL (OR: 3.13; 95% CI 1.92–5.08).	100
49	Macher, 2010, France	Retrospective	FN < 18 years (377)	To evaluate the reproducibility of six clinical decision rules to predict outcomes.	Four of the six rules were reproducible, but none were able to be validated.	91
50	Klaasen, 2000, Canada	Prospective	FN in children (227)	To derive and validate a clinical prediction rule that would identify low risk for significant bacterial infection.	The monocyte count > 100 contributed to determining a low-risk group, excluding SBI with 84% sensitivity (95% confidence interval [CI], 61% to 100%), 42% specificity (95% CI, 38% to 46%), and a negative predictive value of 92% (95% CI, 76% to 100%).	100
51	Bothra, 2013, India	Prospective	FN < 18 years (155)	To identify predictors associated with adverse outcome.	The variables found to be significantly (p<0.05) associated with adverse outcome were: history of more than two previous episodes of febrile neutropenia (aOR 4.83 95% CI 1.65– 14.10), child being already on oral antibiotics (aOR 2.88 95% CI 1.28– 6.48) and presence of chest radiograph abnormality at presentation (aOR 3.26, 95% CI of 1.44–7.37).	100
52	Lausen, 2006, Denmark	Prospective	FN in children with ALL non-B (135)	To analyze if genetically determined low serum levels of mannose-binding lectin (MBL), are associated with increased risk for infections.	No increased frequency of infection was seen for the children with genotypes encoding serum low levels of MBL (p < 0.05).	75
53	Kitanovski, 2014, Slovenia	Prospective	FN < 20 years (90)	To determine the diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein (LBP), PCT and CRP in children with FN.	On both days 1 and 2, all biomarkers had a low to intermediate diagnostic accuracy for sepsis, and no significant differences were found between them (p=0.04) e PCT (p=0.01).	66
54	Urbonas, 2013, Lithuania	Prospective	FN < 17 years (62)	To evaluate diagnostic value of soluble biomarkers (IL-2, CD45 e HLA-G) and procalcitonin in the identification of infection in febrile neutropenia episodes.	IL2 sensitivity: 83% specificity:50% PPV:54% NPV:81% (AUC 0,79 95%IC 0,66-0,88 p<0.0001), PCT sensitivity:85% specificity: 67% PPV=62% NPV:=84% (AUC 0,73 95%IC 0,57-0,86).	83
55	Fleischhack, 2000, Germany	Retrospective	FN in children (122)	To evaluate the diagnostic relevance of PCT in febrile neutropenia of paediatric cancer patients in comparison with CRP, IL-6 and IL-8, sIL-2R and sTNFR II.	PCT is a more useful diagnostic inflammatory parameter in febrile cancer patients than IL-6, IL-8 and CRP (p < 0.05)	66

56	Binz,2013, Switzerland	Retrospective	FN < 17 years (783)	To explore if different temperature limits defining fever were associated with differences in the rate of FN, and of FN with bacteremia,	The high versus low fevr definition was not associated with an increased rate of FN with bacteremia (multivariate rate ratio, 1.39 [0.53–3.62]; P< 0.50)	100
----	------------------------	---------------	---------------------	--	--	-----

APPENDIX 1.Studies characteristics considering risk factors related to infection in pediatric cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia

Ref	First author, year,local	Type of study	Population (n)	Objetive	Results	CASP (%)
57	Mathur, 2002, India	Prospective	FN in children (119)	To determine the etiology, risk factors, and outcome of episodes of bacteremia recorded in febrile neutropenic patients of hematological malignancies.	The difference in incidence of bacteremia in patients having ANC of 401–500 mm ⁻³ (16.9%) and 0–200 mm ⁻³ (46.1%) was statistically significant (p = 0.01)	66
58	Asturias,2010, Guatemala	Prospective	FN < 18 years (102)	To evaluate the association of the 6 previously described risk factors with bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia.	We observed no statistical relationship between the six risk factors and bacteremia (p>0.05)	100
59	Hodge, 2011, USA	Prospective	FN in children (26)	To investigate intracellular T-cell cytokines and enumerated Tregs in blood culture negative nad culture positive patients with FN.	There was significant increase in the percentage of CD25, CD127, CD8, CD3 Tregs (p=0.005) and a significant decrease in Th1 intracellular cytokines (p=0.001) in the blood of culture positive patients compared with culture negative patients.	75
60	Diepold, 2008, Germany	Prospective	FN in children (141)	Determinar o valor de IL6, IL8, e PCR para predição de risco de sepse	IL6 > 42pg/ml no 1º dia tem S=90%, E= 85% VPP=94% e VPN= 77% para desenvolver sepse ou neutropenia prolongada	83
61	Prasad, 2014, India	Prospective	FN < 15 years (250)	Identificar parâmetros clínicos/ laboratoriais preditivos de desfecho adverso em NF em crianças	5 fatores independentes para desfecho adverso: infecção prévia documentada nos últimos 6 meses OR 2.869 (95%IC 1.277-6.448) p=0.011, foco infeccioso OR 18.364 (95%IC 7.984-42.240) p<0.001, AFC <100/mm ³ OR 2.618 (95% IC 1.195-5.733) p=0.016, temperature corporal > 39°C OR 2.953 (95%IC 1.349-6.462)p= 0.007, duração da febre > 5 dias.OR 2.953 (95%IC 1.349-6.462)p= 0.007	91
62	Ammann,2013, USA	Retrospective	FN < 18 years (278)	Determinar se concentrações de MBL e MASP2 são associadas com risco de desenvolver evento adverso	MBL < 100 OR 1,0 (IC95%0,3-3,37) e MASP2< 200 OR 0,62 (IC95%0,31-1,63), não tiveram associação com risco de bacteremia.	100
63	Kesik, 2016, Turkey	Retrospective	FN in children (34)	Avaliar o papel da adrenomedulina na predição de risco em NF	ADM conseguiu prever a presença de cultura positiva (AUC 0,628 95IC 0,40-0,85 p=0.303) e pacientes em AR para NF (AUC 0,76 95IC 0,56-0,97 p=0.016)	83
64	Corapcioglu, 2004, Turkey	Retrospective	FN < 18 years com doença linfoproliferativa ou tumor sólido (136)	Avaliar eficácia do tratamento empírico e custos	Bacteremia sem diferença significativa entre tipos de tumores e ANC (P>0,05). Tipo de tumor e uso de G-CSF sem diferença na duração da neutropenia, febre ou hospitalização (p< 0,05). Multivariada: duração da neutropenia fator mais determinante para duração da febre, hospitalização e ATB (p=0.015)	90
65	Reyes, 2013, Mexico	Prospective	FN in children (271)	Identificar fatores de risco de bacteremia e sua prevalência	Variáveis associadas à bacteremia: Monocitopenia OR 6.8(95% IC 0.85 - 55.6 p= 0.07) Plaquetopenia OR 2.3 (95% IC 1.02 - 5.4 p=0.04) Catéter venoso central OR 2.6 (95% IC 1.16 - 5.9 P=0.02) Vincristina OR 2.8 (95% IC 1.22 - 6.4 p=0.01)	90
66	Johannsen,2013, Denmark	Retrospective	FN < 14 years and AML (268)	Avaliar as infecções em crianças tratadas com o protocolo NOPHO-AML-2004.	Sem correlação significativa entre S. viridans, bacteremia em altas doses de citarabina (P=1.00). Alta frequência do patógeno para ter relação com intensidade, não apenas citarabina.	100

67	Salstrom, 2015, USA	Retrospective	FN in children	Relatar um esquema de melhoria de qualidade para reduzir o tempo de administração da 1ª dose de ATB e associar com desfechos clínicos em NF.	A intervenção melhorou o tempo de administração de ATB para próximo de 100% em < 60 minutos. Reduziu significativamente a necessidade de UTI (p=0.003). Sem diferença significativa na frequência de bacteremia.	75
----	---------------------	---------------	----------------	--	--	----

APPENDIX 1. Studies characteristics considering risk factors related to infection in pediatric cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia

Ref	First author, year, local	Type of study	Population (n)	Objetive	Results	CASP (%)
68	DeLaMaza, 2015, Chile	Prospective	FN < 18 years (388)	Determinar o tempo de administração do antibiótico desde a admissão e determinar a associação com desfechos clínicos.	Análise univariada: pacientes que receberam a primeira dose de ATB em ≤60 minutos tiveram tempo de internação maior (em dias, P = 0.012) e maior frequência de sepse (P = 0.022; Table 2). Sem diferença estatística entre tempo de hospitalização e frequência de sepse.	91
69	Miedema, 2016, Netherlands	Prospective	FN in children (233)	Examinar a segurança e reprodutibilidade de estratificação pré-existente em estudo multicêntrico	falha do baixo risco = 12,8% (IC95% 4,8-25,7%). Modelo de estratificação S=92%, E=48%, VPP=26%, VPN=97%	100
70	Sonabend, 2008, USA	Prospective	FN in children (135)	Avaliar se crianças com hiperglicemia no 1º mês de tratamento (indução) apresentarão mais infecção grave e hospitalização durante o 1º ano de quimioterapia.	Pacientes com hiperglicemia moderada ou grave tiveram 2,5 OR (95% CI 1.0–6.2) 2.1 OR (95% CI 1.0–4.6) mais chance de infecção documentada, respectivamente. Pacientes com hiperglicemia grave tiveram 4.2 OR (95% CI 1.5–12) mais chance bacteremia/fungemia, 3.8 OR (95% CI 1.2–11.6) mais chance de celulite, e 4.0 OR (95% CI 1.7–9.3) mais chance de neutropenia febril do que o grupo euglicêmico.	83
71	Schlapbach, 2010, Switzerland	Retrospective	FN < 17 years (177)	Determinar se concentrações de H-ficolina têm associação com NF.	H-ficolina em baixas concentrações foi associada a maior risco de NF durante QT (OR 2.24; 95% CI, 1.38–3.65; P = 0.004) Pacientes com H-ficolina baixa tiveram episódios de bacteremia 3x mais frequentes que aqueles com o marcador normal (OR 2.82; 95% CI, 1.02–7.76; P = 0.045).	58
72	Reitman, 2012, USA	Prospective	FN < 18 years (89)	Testar a performance diagnóstica de níveis seriados de procalcitonina para prever bacteremia.	Níveis elevados de procalcitonina são preditivos de bacteremia em medidas seriadas (7.84: culturas positivas e 0.63: culturas negativas), p<.0001). PCT seriada s=78%, e=76%, VPP=45% e VPN=83%	100
73	Baraka, 2017, Egypt	Prospective	FN < 16 years (60)	Avaliar significância da presepsina para diagnosticar bacteremia	Presepsina elevação significativa no grupo com bacteremia 49,96 p<0.001. Correlação positiva com PCR e procalcitonina p<0,001. s=100% e e=85,7% (ponto de corte de 1014).	100
74	Zapata-Tarres, 2013, Mexico	Prospective	FN < 18 years (57)	Descrever a associação entre homozigotos e heterozigotos de IL1RN em crianças com LLA e choque séptico.	O risco de choque séptico é maior em homozigotos IL1RN*2/IL1RN*2 e heterozigotos ILRN*1/ILRN*2 (odds ratio, 45; P = 0.001)	100
75	Soker, 2001, Turkey	Prospective	FN in children (48)	Investigar o papel da IL1beta, TNFalfa, IL2R, IL6 e IL8 como indicadores de infecção em NF.	IL-6, sIL-2R E IL-8 foi significativamente mais altos no início da neutropenia febril comparado aos controles (p < 0.001, p < 0.001, and p < 0.001).	75
76	Urbonas, 2012, Lithuania	Prospective	FN < 17 years (62)	Investigar o valor clínico da IL-10 como marcador precoce de infecção bacteriana.	s= 73% (95% IC 39-94%), e=92% (95% IC 74-99%), VPN 83%. Pode ser útil para excluir bacteremia/sepse à admissão.	100
77	Urbonas, 2012, Lithuania	Prospective	FN < 17 years (36)	Avaliar o valor preditivo da IL-6 e IL-8 para bacteremia e sepse nos primeiros dias de NF	Podem ser úteis na exclusão de bacteremia ou sepse no 1º dia de NF. IL-6 VPN= 89% com AUC 0.69 (95% IC 0.92- 0.83) p<0.0001. IL-8 VPN=82% com AUC 0.67 (95%IC 0.89 -0.80) p<0.0001.	100

78	Demirkaya, 2015, Turkey	Prospective	FN < 18 years (50)	Avaliar os níveis de adrenomedulina nos episódios de neutropenia febril e comparar com níveis de PCR e PCT.	No grupo com infecção microbiologicamente documentada, os níveis de adrenomedulina no dia 3 foram significativamente maiores do que nos grupos com infecção clínica e febre sem foco. PCT foi significativamente maior no grupo com sepse do que no grupo com infecção clínica na admissão, dia 3 e dias 7-10. PCR não teve significância estatística entre os grupos. Entre adrenomedulina, PCR e PCT, PCT demonstrou a maior correlação com gravidade da infecção. .	91
----	-------------------------	-------------	--------------------	---	--	----

APPENDIX 1. Studies characteristics considering risk factors related to infection in pediatric cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia

Ref	First author, year, local	Type of study	Population (n)	Objetive	Results	CASP (%)
79	Fekete, 2016, Hungary	Retrospective	FN in children (54)	Avaliar o efeito do polimorfismo do promotor (X/Y) e exon 1 (A/O) do gene relacionado à MBL2 no nível sérico de lecitina ligadora de manose (MBL) em crianças NF.	Sem diferença significativa na frequência de alelos MBL2 entre os grupos hematológico e controle.	75
80	Kassam, 2009, Canada	Prospective	FN in children (73)	Determinar associação entre baixos níveis de proteína C e bacteremia, febre prolongada e infecção documentada.	Proteína C baixa não teve relação estatística com bacteremia em NF OR 0.18 (95% IC 0.00 - 8.33) p= 0.38. Proteína C baixa não teve relação estatística com febre prolongada e infecção documentada OR 2.30 (95% IC 0.18, 30.12) p=0.53	100

ANEXO 2. LISTA PARCIAL DE ENTEROBACTERIÁCEAS ELEGÍVEIS PARA CRITÉRIO DE MBI-LCBI



Device-associated Module

Appendix A: Partial List of MBI-LCBI Organisms

<i>Abiotrophia</i>	<i>Escherichia (E)</i>	<i>Pantoea (+E)</i>
<i>Alistipes</i>	<i>Eubacterium</i>	<i>Parabacteroides</i>
<i>Alloscardovia</i>	<i>Ewingella (E)</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Anaerobiospirillum</i>	<i>Faecalibacterium</i>	<i>Pichia</i>
<i>Anaerococcus</i>	<i>Filifactor</i>	<i>Porphyromonas</i>
<i>Anaerorhabdus</i>	<i>Finegoldia</i>	<i>Prevotella</i>
<i>Arcobacter</i>	<i>Flavonifractor</i>	<i>Proteus (E)</i>
<i>Atopobium</i>	<i>Fusobacterium</i>	<i>Providencia (E)</i>
<i>Averyella (+E)</i>	<i>Gemella</i>	<i>Pseudoflavonifractor</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Geotrichum</i>	<i>Pseudoramibacter</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Granulicatella</i>	<i>Rahnella (E)</i>
<i>Bilophila</i>	<i>Hafnia (E)</i>	<i>Raoultella (+E)</i>
<i>Blautia</i>	<i>Helcococcus</i>	<i>Rothia</i>
<i>Buttiauxella (E)</i>	<i>Helicobacter</i>	<i>Ruminococcus</i>
<i>Campylobacter</i>	<i>Klebsiella (E)</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>Candida</i>	<i>Kluyvera (E)</i>	<i>Sarcina</i>
<i>Capnocytophaga</i>	<i>Kluyveromyces</i>	<i>Serratia (E)</i>
<i>CDC Enteric Group 58 (+E)</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Shigella (E)</i>
<i>Cedecea (E)</i>	<i>Leclercia (E)</i>	<i>Slackia</i>
<i>Citrobacter (E)</i>	<i>Leminorella (E)</i>	<i>Streptococcus (VGS subset)</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Leptotrichia</i>	<i>Tannerella</i>
<i>Collinsella</i>	<i>Leuconostoc</i>	<i>Tatumella (E)</i>
<i>Cronobacter (+E)</i>	<i>Megamonas</i>	<i>Tetragenococcus</i>
<i>Dialister</i>	<i>Megasphaera</i>	<i>Tissierella</i>
<i>Dichelobacter</i>	<i>Mitsuokella</i>	<i>Trabulsiella (E)</i>
<i>Edwardsiella (E)</i>	<i>Moellerella (E)</i>	<i>Veillonella</i>
<i>Eggerthella</i>	<i>Mogibacterium</i>	<i>Weissella</i>
<i>Eggerthia</i>	<i>Morganella (E)</i>	<i>Yersinia (E)</i>
<i>Enterobacter (E)</i>	<i>Obesumbacterium (+E)</i>	<i>Yokenella (E)</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Odoribacter</i>	

E = Family Enterobacteriaceae

Note: See complete list of MBI Pathogens including species by selecting the MBI Organisms tab at the bottom of the [NHSN Organism List](#)

ANEXO 3. FOLHAS DE APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 52792715.5.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Karla Emilia de Sá Rodrigues**
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 24 de fevereiro de 2016, o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação do perfil clínico-laboratorial de pacientes portadores de doenças onco-hematológicas internados na Unidade Funcional Pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG" bem como:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.


Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

Continuação do Parecer: 1.425.030

signais e sintomas evidentes de infecção. O estudo pretende caracterizar o perfil clínico e laboratorial de crianças e adolescentes com doenças onco-hematológicas durante tratamento hospitalar, revisar as estratégias de tratamento oferecidas, ajudar pediatras e especialistas a identificar os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento das comorbidades associadas às doenças onco-hematológicas e descrever a taxa de mortalidade desta população.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O presente estudo tem o propósito de caracterizar o perfil clínico e laboratorial de pacientes pediátricos com doenças onco-hematológicas durante o tratamento hospitalar.

Objetivos Secundários:

- (1) Revisar as estratégias de tratamento oferecidas aos pacientes onco-hematológicos; (2) Ajudar pediatras e especialistas a identificar os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento das comorbidades associadas às doenças onco-hematológicas;
- (3) Descrever a evolução com disfunção de órgãos ao longo da internação;
- (4) Correlacionar o tipo de tratamento utilizado para doença onco-hematológica com as comorbidades apresentadas;
- (5) Descrever a taxa de mortalidade e identificar fatores de risco associados;
- (6) Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde durante o tratamento oncológico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

De acordo com o projeto, os pacientes não serão submetidos a exames ou procedimentos que não sejam de estrita necessidade para a condução clínica do caso. Os riscos inerentes ao estudo incluem a coleta de sangue para os exames habitualmente solicitados como exames de rotina de atendimento aos pacientes com onco-hematológicos sob tratamento hospitalar de acordo com o protocolo em vigência na Unidade de Internação Pediátrica. A coleta de sangue pode causar algum desconforto, sangramento ou hematomas. Existe também um pequeno risco de infecção no local da coleta de sangue. Para diminuir esses desconfortos e riscos os exames serão coletados por profissionais experientes e de acordo com as normas de biossegurança. O exame ecocardiográfico, eletrocardiográfico e a radiografia de tórax serão realizados a admissão e constituem exames de rotina dos protocolos de tratamento das doenças onco-hematológicas.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 31200-0
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BRUNO HORIZONTE
Telefone: (31) 3409-4592

E-mail: coep@prp.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer 1.426.038

Benefícios:

Segundo o projeto, não há como prever quaisquer benefícios diretos na participação dos pacientes no projeto de pesquisa em tela. Supõe-se que os mesmos poderão ter a avaliação de seu acompanhamento clínico-laboratorial analisada por toda a equipe de preceptores envolvidos no presente estudo, mas não há garantias de benefícios diretos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional de coorte prospectivo com crianças e adolescentes com idade até 17 anos, diagnosticados com doenças oncohematológicas internados no Hospital das Clínicas da UFMG para tratamento da doença onco-hematológica. Todos os pacientes serão acompanhados diariamente pelo investigador a partir da admissão até a alta hospitalar. Durante a internação será acompanhada a evolução clínica

com ênfase na descrição clínica e das comorbidades associadas, por meio da coleta de dados em um questionário padronizado. O estudo não preconiza qualquer intervenção na condução clínica dos pacientes durante a internação hospitalar, todas as condutas e discussões seguirão os protocolos institucionais já estabelecidos ou o critérios de seus médicos assistentes. Os dados serão compilados a admissão (Dia 0 - D0), 48 e 72

horas após a admissão (D2-3), a cada sete dias após (D10, D17... durante todo o tempo de internação) e a alta hospitalar. A coleta de dados será feita por acadêmicos de medicina (após treinamento nas ferramentas do estudo) que já tenham cursado o Internato de Pediatria e revisados pelos pesquisadores. As avaliações clínicas e laboratoriais para esse estudo serão realizadas de acordo com os protocolos de tratamento das doenças oncohematológicas das equipes assistências do Hospital das Clínicas de acordo com a indicação de seus médicos assistentes. Será determinada a influência das condições associadas à doença onco-hematológica na predição do risco de cardiotoxicidade. A relação entre os fatores do estudo será analisada por testes de qui-quadrado, teste exato de Fisher, qui-quadrado para tendências e/ou teste t de Student, quando apropriado. Técnicas de regressão múltipla, como regressão logística, serão utilizadas para determinar os efeitos independentes dos fatores considerados significativos na análise inicial. A amostra prevista é de 80 pacientes. Foram descritos critérios de inclusão e exclusão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados: Projeto de Pesquisa na Plataforma Brasil; Projeto Completo de Pesquisa, Folha de Rosto Assinada pelo Diretor da Faculdade de Medicina da UFMG; Parecer Consubstanciado Aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria da faculdade de Medicina

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 2ª Ad SI 2025
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.275-901
UF: MG **Município:** BELLO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@pqp.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.425/038

da UFMG; Declaração da Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG; Anuência da Unidade Funcional da Pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG; Formulários para Coleta dos Dados; TCLE e TALE.

TCLE aos responsáveis e TALE: redigido em forma de convite, linguagem acessível para os responsáveis para para as crianças/adolescentes, explica os objetivos e procedimentos, explicita os possíveis riscos e desconfortos, esclarece sobre acompanhamento e assistência, garante confidencialidade, direito a recusa sem prejuízo ao tratamento, garante que o participante irá receber uma via do documento devidamente assinado, informa que não haverá pagamento, explicita sobre identificação documental da pesquisa.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está de acordo com a Resolução 466/12. Diante do exposto, sou, salvo melhor juízo dos demais membros do COEP/UFMG, pela aprovação do projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a esta Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_330490.pdf	27/01/2016 14:07:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Anuência	TCLEeTALEversao270116.pdf	27/01/2016 14:04:45	KARLA EMÍLIA DE SÁ RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoenfermeira.pdf	10/12/2015 21:13:23	KARLA EMÍLIA DE SÁ RODRIGUES	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	10/12/2015 21:10:28	KARLA EMÍLIA DE SÁ RODRIGUES	Aceito
Declaração de	UFPED.pdf	21/11/2015	KARLA EMÍLIA DE	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S/ 2006

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-001

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)309-4992

E-mail: coep@ceop.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.425.036

Instituição e Infraestrutura	UFPEd.pdf	19:59:24	SÁ RODRIGUES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DEPE.pdf	21/11/2015 19:59:02	KARLA EMÍLIA DE SÁ RODRIGUES	Aceito
Outros	ParecerDEPEDIATRIA.pdf	21/11/2015 19:57:24	KARLA EMÍLIA DE SÁ RODRIGUES	Aceito

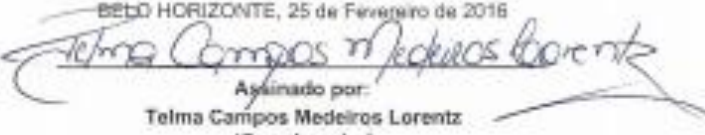
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 25 de Fevereiro de 2016


Assinado por:
Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad 51.300-5

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.275-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Teléfono: (31)3409-4592

E-mail: conep@proq.ufmg.br