




C A P Í T U L O 10

NEUTROPENIA FEBRIL NA ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.64225011010>

Isabela Dutra Dias Miranda
Universidade de Vassouras

Christianne Terra de Oliveira Azevedo
Universidade de Vassouras

RESUMO: Objetivo: Analisar as principais abordagens clínicas, dificuldades e estratégias terapêuticas utilizadas no manejo da neutropenia febril em pacientes pediátricos com câncer. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com seleção de artigos publicados entre 2020 e 2025. Utilizaram-se os descritores “neutropenia febril”, “oncologia pediátrica”, “câncer infantil” e “infecção em pacientes oncológicos”, em português e inglês, combinados com o operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão abrangeram estudos originais disponíveis na íntegra que abordassem a temática. **Resultados:** A análise dos artigos revelou diferentes enfoques sobre neutropenia febril em crianças com câncer, agrupados nos seguintes tópicos: eficácia e segurança de tratamentos antibióticos, gestão ambulatorial versus hospitalar, fatores de risco e modelos preditivos, resistência antimicrobiana, uso de adjuvantes e suplementos, e validação de ferramentas clínicas. Dentre os achados, destacam-se o potencial de interrupção precoce de antibióticos em casos de baixo risco, uso de modelos preditivos para estratificação e viabilidade do manejo ambulatorial com segurança clínica. **Considerações finais:** A literatura evidencia avanços na individualização do cuidado e uso racional de antibióticos, mas ainda há desafios na padronização de protocolos.

PALAVRAS-CHAVE: Neutropenia febril, Oncologia pediátrica, Câncer infantil.

FEBRILE NEUTROPENIA IN PEDIATRIC ONCOLOGY

ABSTRACT: Objective: To analyze the main clinical approaches, challenges, and therapeutic strategies used in the management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. **Methods:** This is an integrative literature review carried out in the SciELO and Virtual Health Library (VHL) databases, including articles published between 2020 and 2025. The descriptors used were “febrile neutropenia,” “pediatric oncology,” “childhood cancer,” and “infection in cancer patients,” in Portuguese and English, combined using the Boolean operators “AND”. Inclusion criteria comprised original full-text studies that addressed the topic. **Results:** The analysis identified various thematic focuses regarding febrile neutropenia in children with cancer, categorized into efficacy and safety of antibiotic treatments, outpatient versus inpatient management, risk factors and predictive models, antimicrobial resistance, use of adjuvants or supplements, and validation of clinical tools. Highlights include the potential for early antibiotic discontinuation in low-risk cases, the usefulness of predictive models for risk stratification, and the safety of outpatient management. **Final considerations:** The literature points to advances in individualized care and rational use of antibiotics, though challenges remain in standardizing clinical protocols.

KEYWORDS: Febrile neutropenia, Pediatric oncology, Childhood cancer.

INTRODUÇÃO

A neutropenia febril (NF) é uma das complicações infecciosas mais comuns e preocupantes em crianças submetidas ao tratamento quimioterápico para câncer. Essa condição, definida pela presença de febre associada à neutropenia, aumenta significativamente o risco de infecções graves, como bacteremia, sepse e doenças fúngicas invasivas, podendo evoluir rapidamente para fatalidades se não for manejada de forma adequada. A relevância clínica da NF reside no alto risco de morbimortalidade, sendo a principal causa de hospitalização e uso de antibióticos nessa população (Erbas IC, et al., 2023; Cennamo FE et al., 2021).

A abordagem terapêutica e de diagnóstico da NF é complexa, exigindo uma resposta rápida e eficaz para garantir melhores desfechos clínicos (Boeriu EA et al., 2022; Pulcini CD et al., 2021). Em virtude da imaturidade imunológica do paciente pediátrico e da agressividade de alguns regimes quimioterápicos, a vigilância contínua e a resposta terapêutica precoce tornam-se essenciais (Boeriu EA, et al., 2020; Cennamo FE, et al., 2021).

O manejo da NF em crianças com câncer envolve a estratificação de risco, a escolha da terapia antimicrobiana empírica e a consideração de intervenções adjuvantes. A estratificação de risco é crucial para direcionar o tratamento, diferenciando pacientes de baixo risco, que podem ser manejados em regime ambulatorial com antibióticos

orais, daqueles de alto risco, que requerem internação e terapia intravenosa (Avilés-Robles MJ et al., 2020; Meena JP et al., 2020). Diversas ferramentas e regras de decisão clínica têm sido validadas para essa finalidade, visando otimizar a alocação de recursos e a segurança do paciente (Haeusler GM et al., 2020). No entanto, a identificação precoce e a administração de antibióticos continuam sendo a prioridade, com estudos focados em melhorar o tempo até o início da antibioticoterapia (Geerlinks AV et al., 2020).

Tradicionalmente, o tratamento da NF envolve hospitalização imediata e início empírico de antibióticos de amplo espectro, mesmo antes da confirmação do foco infeccioso. No entanto, estudos recentes têm apontado para a necessidade de individualizar as condutas com base em critérios clínicos e laboratoriais, evitando hospitalizações desnecessárias em pacientes considerados de baixo risco. Estratégias como a redução da duração do tratamento antibiótico e a transição para terapia oral vêm sendo estudadas com o objetivo de minimizar os efeitos adversos e os custos associados, mantendo a segurança clínica (Pulcini CD, et al., 2021; Monsereenusorn CH, et al., 2021).

Nesse contexto, modelos de estratificação de risco desempenham papel fundamental na decisão clínica. Variáveis como a duração da febre, profundidade da neutropenia, idade, tipo de câncer e biomarcadores inflamatórios (como proteína C reativa e procalcitonina) têm sido investigadas como preditores de complicações, auxiliando os profissionais de saúde na definição do melhor manejo para cada paciente. A construção de escores clínicos, com validação multicêntrica, tem contribuído para melhorar a acurácia das decisões e reduzir a variabilidade entre instituições (Cennamo FE, et al., 2021; Monsereenusorn CH, et al., 2021).

Além da estratificação, a identificação precoce de agentes etiológicos e o uso racional de antimicrobianos são pilares do manejo eficaz da NF. A resistência antimicrobiana crescente tem limitado as opções terapêuticas, exigindo uma abordagem criteriosa, baseada em dados epidemiológicos locais e na adoção de princípios de *stewardship* antimicrobiano. A personalização da terapêutica antibiótica, com base em culturas, testes moleculares rápidos e biomarcadores, tem se mostrado uma estratégia eficaz para otimizar os resultados clínicos e reduzir os efeitos colaterais (Cennamo FE, et al., 2021; Boeriu EA, et al., 2020).

Em suma, a neutropenia febril em crianças com câncer continua sendo um campo de intensa pesquisa, com o objetivo de aprimorar a estratificação de risco, otimizar a terapia antimicrobiana e explorar novas estratégias para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas a essa condição. O manejo eficaz depende de uma abordagem multidisciplinar e da atualização constante das práticas clínicas com base em evidências científicas. Nesse contexto, esse estudo tem como objetivo analisar, por meio de revisão integrativa, o manejo da neutropenia febril em pacientes pediátricos oncológicos.

MÉTODOS

O presente estudo tratou-se de uma revisão integrativa. Esse tipo de investigação teve como objetivo aprofundar a compreensão de um fenômeno a partir da análise de produções teóricas e empíricas já publicadas, permitindo a construção de uma síntese crítica do conhecimento disponível.

A estratégia de identificação e seleção dos estudos foi conduzida por meio de busca sistematizada em bases de dados eletrônicas reconhecidas no campo da saúde: SciELO e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Para a busca dos artigos, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e seus equivalentes em inglês e espanhol, combinados entre si por meio do operador booleano "AND. Os descritores definidos para a busca foram: "neutropenia febril", "oncologia pediátrica", "câncer infantil" e "infecção em pacientes oncológicos".

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos estudos contemplaram: artigos originais publicados nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra, que abordassem diretamente a temática da neutropenia febril em pacientes pediátricos oncológicos, e que estivessem indexados nas bases de dados selecionadas no período entre 2020 e 2025. Foram excluídos estudos duplicados, resumos sem acesso ao texto completo, trabalhos de opinião e artigos que não apresentassem dados pertinentes ao objetivo da revisão. Na figura 1 está representado o fluxo de seleção dos estudos.

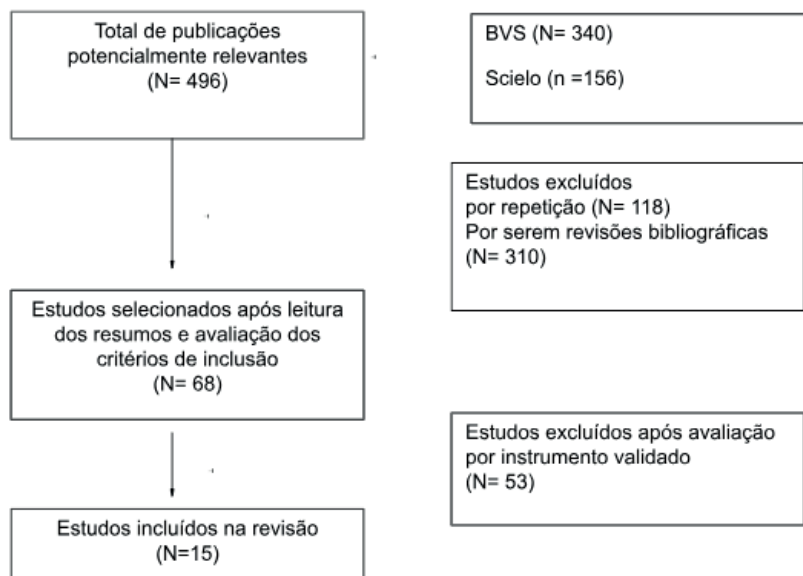


Figura 1 Diagrama de fluxo

Fonte: Miranda IDD e Azevedo CTO, 2025.

RESULTADOS

O quadro 1 apresenta a síntese com estudos selecionados que investigam diferentes abordagens de manejo, predição de risco, intervenções terapêuticas e estratégias de otimização do cuidado clínico em crianças com neutropenia febril (NF), especialmente aquelas em tratamento oncológico. O objetivo desta sistematização é evidenciar a diversidade metodológica, os contextos clínicos e os principais desfechos observados nas pesquisas recentes, considerando aspectos como eficácia e segurança de regimes antibióticos, uso de fatores estimuladores de colônias (G-CSF), suplementações adjuvantes, validação de regras de decisão clínica e desenvolvimento de escores preditivos para complicações infecciosas. As informações foram organizadas conforme os critérios de identificação dos autores, objetivos dos estudos, metodologias empregadas, perfil dos participantes e principais resultados, de modo a subsidiar reflexões clínicas e decisões baseadas em evidências para o manejo da NF em pacientes pediátricos imunossuprimidos.

Autor/Ano	Objetivo	Metodologia	Participantes	Resultados
Avilés-Robles MJ et al. (2020)	Avaliar se a transição precoce para tratamento oral ambulatorial (cefixima) é não inferior em segurança e eficácia ao tratamento intravenoso hospitalar (cefepima) em crianças com neutropenia febril (NF) de baixo risco.	Ensaio clínico randomizado de não inferioridade em três hospitais na Cidade do México. Crianças com NF de baixo risco após 48-72 horas de antibióticos IV foram randomizadas para tratamento oral ambulatorial ou IV hospitalar. Monitoramento diário até resolução da neutropenia. Desfecho: resultados clínicos desfavoráveis. Teste de não inferioridade para proporções.	117 crianças <18 anos com NF de baixo risco (60 ambulatorial, 57 hospitalar).	Grupo ambulatorial: 100% de desfechos favoráveis; grupo hospitalar: 93% (P < 0,001). Duração média de antibióticos: 4,1 dias (ambulatorial) vs. 4,4 dias (hospitalar) (P = 0,70). O tratamento oral ambulatorial foi tão seguro e eficaz quanto o IV HOSPITALAR.
Lee NH et al. (2020)	Comparar os desfechos de tratamento antes e após adição de amicacina à monoterapia com cefepima como tratamento antibiótico empírico inicial em pacientes pediátricos com câncer e NF.	Estudo de coorte histórica retrospectiva no Samsung Medical Center, Seul, Coreia (2011-2016). Comparou monoterapia com cefepima (pré-set/2014) à terapia combinada com amicacina (pós-set/2014). Desfechos: uso apropriado de antibióticos, duração da febre, choque séptico e internações em UTI pediátrica.	225 episódios de bacteremia em 164 pacientes pediátricos com câncer e NF.	Bactérias resistentes à cefepima: 16% (pré-2014) vs. 21% (pós-2014) (P = 0,331). Antibióticos empíricos apropriados: 62% (cefepima) vs. 83% (cefepima + amicacina) (P = 0,003). Duração da febre: 34 horas (cefepima) vs. 22 horas (cefepima + amicacina) (P = 0,014). Sem diferença significativa em choque séptico (7% em ambos, P = 0,436) ou internações em UTI (3% vs. 1%, P = 0,647). Sem benefício adicional com amicacina.

Meena JP et al. (2020)	Avaliar os desfechos de NF tratados primariamente em ambiente ambulatorial com base na gravidade inicial em crianças com câncer em um cenário de recursos limitados.	Estudo prospectivo em hospital terciário. Pacientes não gravemente doentes (NGD) tratados com antibióticos empíricos ambulatorialmente; pacientes gravemente doentes (GD) internados imediatamente. Pacientes NGD internados se febre persistente ou complicações.	118 episódios de NF em crianças ≤18 anos em quimioterapia (103 NGD, 15 GD).	Grupo NGD ambulatorial: 86% (89/103) recuperaram-se ambulatorialmente; 14% necessitam de internação (mediana de 5 dias). Principal motivo de internação: febre persistente (NGD), hipotensão (GD). Mortalidade geral: 5% (6/118), 2 no grupo NGD. Tratamento ambulatorial bem-sucedido para pacientes NGD selecionados.
Mcmullan BJ et al. (2020)	Revisar prescrição de aminoglicosídeos, conformidade com diretrizes e desfechos em crianças com NF em um cenário de baixa resistência.	Estudo de coorte prospectivo multicêntrico (PICNICC, Austrália, 2016-2018). Analisou uso de aminoglicosídeos nas primeiras 12 horas de NF, conformidade com diretrizes e desfecho composto desfavorável (morte, internação em UTI, recidiva de infecção, sepse tardia) com regressão de Cox multivariável.	858 episódios de NF em 462 crianças <18 anos (idade mediana 5,8 anos) em 8 centros.	Aminoglicosídeos prescritos em 29,7% dos episódios. Não conformidade com diretrizes: 46% dos episódios elegíveis não receberam aminoglicosídeos; 9% dos inelegíveis receberam. Razão de risco para desfecho desfavorável: 3,81 (IC 95% 1,89-7,67) com aminoglicosídeos. Sem melhora nos desfechos com aminoglicosídeos, mesmo em pacientes elegíveis por diretrizes.
Ok ZO et al (2020)	Avaliar efeitos de diferentes doses de G-CSF (5-10 mcg/kg/dia) nos desfechos de tratamento em NF de alto risco em crianças com câncer.	Estudo retrospectivo (2017-2018). Episódios de NF de alto risco divididos em dois grupos por dose de G-CSF (5-10 mcg/kg/dia). Comparou características clínicas, desfechos, resultados microbiológicos e custos.	124 episódios de NF de alto risco em 62 crianças.	Sem diferenças significativas na recuperação da neutropenia, duração da febre, internação, duração do episódio de NF, uso de G-CSF, frequência de bacteremia ou custos. Em tumores sólidos, o custo de filgrastim é maior no grupo de alta dose. Dose de 5 mcg/kg/dia considerada apropriada.
Geerlinks AV et al. (2020)	Melhorar o tempo para administração de antibióticos (TTA) em crianças com NF induzida por quimioterapia no pronto-socorro usando metodologia Lean Six Sigma.	Iniciativa de melhoria de qualidade com Lean Six Sigma. Identificou desperdícios (ex.: atrasos no registro, laboratório). Soluções: visitas ao pronto-socorro, aplicação de anestésico em casa, via iniciada por enfermeiros, acesso venoso precoce e antibióticos até 45 minutos pós-triagem. Comparou TTA pré e pós-intervenção.	Pacientes pediátricos oncológicos com NF em hospital terciário.	TTA melhorou de mediana de 99 minutos (IQR 72-132) para 59 minutos (IQR 38,5-77,5) (P < 0,0001). Metodologia Lean reduziu barreiras para administração de antibióticos.

Castelán-Martínez OD et al. (2020)	Determinar se a suplementação oral de magnésio reduz episódios de NF em pacientes pediátricos com tumores sólidos tratados com quimioterapia à base de cisplatina (CDDPBC).	Ensaio clínico randomizado, aberto, unicêntrico, de superioridade. Crianças ≥ 9 anos com CDDPBC randomizadas para suplementação de magnésio (250 mg/dia) ou sem suplementação. Eficácia medida por riscos relativos (RR) e número necessário para tratar (NNT). Vigilância de segurança ativa.	101 ciclos de CDDPBC (50 com magnésio, 51 controle) em crianças com tumores sólidos.	Grupo com magnésio: redução de episódios de NF (RR 0,53, IC 95% 0,32-0,89, NNT = 4), menos choque séptico (RR 0,43, IC 95% 0,02-0,94, NNT = 6), início de NF atrasado em 5 dias ($P = 0,031$). Sem diferenças em hipomagnesemia ou eventos adversos.
Avilés-Robles MJ et al (2022)	Identificar preditores clínicos de choque séptico ou bacteremia em pacientes pediátricos com câncer e NF e criar um modelo de classificação de baixo risco.	Análise retrospectiva (2015-2017). Analisou 865 episódios de NF, selecionando um por paciente (404 episódios). Usou regressão logística multivariada para identificar preditores de choque séptico/ bacteremia.	404 episódios de NF em 429 pacientes pediátricos oncológicos.	Preditores: malignidade hematológica ($P < 0,001$), recaída do câncer ($P = 0,011$), contagem de plaquetas ($P = 0,004$), idade ($P = 0,023$). AUROC do modelo: 0,66 (IC 95% 0,56-0,76). Limiar: sensibilidade 0,96, especificidade 0,33, VPP 0,40, VPN 0,95. Modelo identifica pacientes de baixo risco com eficácia.
Lima MA et al. (2023)	Identificar fatores de risco para infecção documentada em pacientes pediátricos com câncer e NF.	Estudo de coorte prospectivo (2016-2018). Infecção definida por critérios do CDC. Análises univariada e multivariada para fatores de risco.	172 episódios de NF em pacientes < 18 anos.	Fatores de risco univariados: sexo feminino, monócitos $< 100/mm^3$, plaquetas < 50.000 , PCR > 90 mg/dl, hemoglobina < 7 mg/dl, ≥ 2 episódios de NF, início da febre, hemocultura positiva. Multivariados: PCR > 90 mg/dl, início da febre, hemocultura inicial positiva. Menor probabilidade de infecção: primeiro episódio, plaquetas > 50.000 .

Erbas IC et al. (2023)	Investigar etiologia, mudanças epidemiológicas, curso clínico e desfechos de NF em crianças com leucemia aguda.	Análise retrospectiva (2010-2020). Analisou dados demográficos, clínicos, laboratoriais e microbiológicos. Regressão logística para fatores de risco de mortalidade e complicações graves.	450 episódios de NF em 153 pacientes (idade mediana 6,5 anos, 83% LLA).	Etiologia: bacteriana (22,7%), viral (13,3%), fúngica (5,8%). Bactérias MDR: 23,2%. Complicações graves: 7,8%; mortalidade: 2%. Fatores de risco para mortalidade: malignidades refratárias/recaídas, PCR elevado. Fatores de risco para complicações: neutropenia prolongada, LMA, foco de febre, infecções fúngicas/polimicrobianas, necessidade de imunoglobulina IV. Sem mudanças epidemiológicas significativas em 10 anos.
Torres JP et al. (2024)	Validar eficácia e segurança de suspender antibióticos em crianças com NF e infecção viral respiratória.	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, de não inferioridade no Chile (2021-2023). Crianças com NF, positivas para vírus respiratório, negativas para bactérias e evolução favorável após 48-72 horas, randomizadas para manter ou suspender antibióticos. Desfecho primário: resolução sem eventos adversos.	301 episódios de NF com infecção viral; 139 randomizados (70 manter, 69 suspender).	Resolução sem eventos: 94% (manter) vs. 96% (suspender) (RR 1,01, IC 95% 0,93-1,09). Duração de antibióticos: 5 dias (manter) vs. 3 dias (suspender) (P < 0,001). Sem casos de sepse, internação em UTI ou morte. Suspensão de antibióticos segura e eficaz.
Valenzuela RA et al. (2024)	Identificar frequência e resistência antimicrobiana de microrganismos em hemoculturas em crianças com NF de alto risco.	Estudo de vigilância epidemiológica prospectivo, multicêntrico (2016-2021) em 7 hospitais PINDA, Chile. Analisou micro-organismos e perfis de resistência em episódios de NF de alto risco.	284 episódios de NF de alto risco com hemoculturas positivas (26% de 1091 episódios) em pacientes <18 anos (idade mediana 7,2 anos).	Isolados principais: bacilos Gram-negativos (49,2%), cocos Gram-positivos (43,8%), fungos (3,6%). Mais frequentes: estreptococos do grupo viridans (25,8%), E. coli (19,8%), Pseudomonas spp. (11,2%), Klebsiella spp. (10,9%), estafilococos coagulase-negativa (10,9%). Aumento de resistência a cefalosporinas de terceira geração (GNB, P = 0,011) e oxacilina (CoNS, P = 0,00); redução de resistência a amicacina (GNB não fermentadores, P = 0,02) e penicilina (VGS, P = 0,04).

Butters CE et al. (2024)	Comparar interrupção de antibióticos após 48 horas em pacientes com NF de alto risco clinicamente estáveis vs. continuação até recuperação de neutrófilos.	Protocolo para ensaio clínico randomizado, de não inferioridade (ELSA-FN), integrado a fluxos de trabalho de EMR. Planejado randomizar 320 crianças com NF de alto risco, coletando dados sobre segurança, aceitabilidade e exposição a antibióticos.	Protocolo visa incluir 320 crianças com NF de alto risco na Austrália.	Estudo em andamento; sem resultados ainda. Espera-se informar uso otimizado de antibióticos e design de ensaios integrados a EMR.
Alali MD et al. (2022)	Desenvolver um modelo de predição de risco para doenças fúngicas invasivas (DFI) em pacientes pediátricos oncológicos com neutropenia febril (NF).	Estudo retrospectivo de 7 anos no UCM Comer Children's Hospitals. Analisou 14 fatores de risco clínicos, laboratoriais e relacionados ao tratamento com regressão logística múltipla stepwise. Dois modelos: (i) todos os casos suspeitos de DFI, (ii) DFI provadas/prováveis. Calculou odds ratio, peso relativo e escore preditivo.	667 episódios de NF em 265 pacientes; 62 episódios de DFI (13 provados, 27 prováveis, 22 possíveis).	Preditores significativos: dias de febre, dias de neutropenia, hipotensão, contagem de linfócitos $<250/\text{mm}^3$. Escore de risco ≤ 4 (todos DFI) ou ≤ 5 (provados/prováveis) indica baixo risco ($<1,2\%$ de incidência). AUC: 0,95 (todos DFI), 0,94 (provados/prováveis). Linfopenia profunda ($<250/\text{mm}^3$) identificada como marcador prognóstico importante para DFI.
Haeusler GM et al. (2020)	Validar prospectivamente nove regras de decisão clínica (RDCs) para prever infecção ou desfecho adverso em crianças com NF de baixo risco.	Estudo prospectivo multicêntrico de validação. Coletou dados de episódios consecutivos de NF para avaliar reprodutibilidade e capacidade discriminatória de nove RDCs em relação aos dados de derivação. Analisou sensibilidade e desfechos não detectados.	858 episódios de NF em 462 pacientes de 8 hospitais.	Bacteremia em 12,9% (111/858) e infecção documentada não bacteremia em 21,6% (185/858). Oito RDCs apresentaram reprodutibilidade. A sensibilidade variou de 64% a 96%. RDCs com $>85\%$ de sensibilidade classificaram $<20\%$ dos pacientes como baixo risco. Sensibilidade e discriminação melhoraram para infecção bacteriana isolada e na avaliação do dia 2. Nenhuma RDC diferenciou perfeitamente alto/ baixo risco, sugerindo necessidade de salvaguardas adicionais.

Quadro 1 Estudos selecionados

Fonte: Miranda IDD e Azevedo CTO, 2025.

A seguir, o Quadro 2 mostra a categorização temática dos estudos analisados na revisão integrativa. Os artigos foram agrupados conforme os principais focos investigativos identificados, como eficácia e segurança de tratamentos antibióticos, modelos preditivos, gestão ambulatorial, resistência microbiana, entre outros. Cada categoria é acompanhada do número de estudos correspondentes, seu percentual em relação ao total analisado e exemplos de autores e anos de publicação. Essa organização permite visualizar as áreas mais abordadas pela literatura recente, destacando as tendências e lacunas nas estratégias de manejo da neutropenia febril em crianças com câncer.

Tópico	Número de Estudos	Percentagem (%)	Exemplos de Estudos (Autor/Ano)
Eficácia e Segurança de Tratamentos Antibióticos	5	31,25	Avilés-Robles MJ, et al. (2020), Lee NH, et al. (2020), Torres JP, et al. (2024), McMullan BJ, et al. (2020), Butters CE, et al. (2024)
Gestão Ambulatorial vs. Hospitalar	3	18,75	Avilés-Robles MJ, et al. (2020), Meena JP, et al. (2020), Butters CE, et al. (2024)
Fatores de Risco e Modelos Preditivos	4	25,00	Alali MD, et al. (2022), Avilés-Robles MJ, et al. (2022), Lima MA, et al. (2023), Erbas IC, et al. (2023)
Resistência Antimicrobiana e Epidemiologia	2	12,50	Valenzuela RA, et al. (2024), Erbas IC, et al. (2023)
Otimização de Processos Clínicos	1	6,25	Geerlinks AV, et al. (2020)
Uso de Suplementos ou Adjuvantes	2	12,50	Castelán-Martínez OD, et al. (2020), Ok ZO, et al. (2020)

Quadro 2Tópicos Abordados nos Estudos sobre Neutropenia Febril em Crianças

Fonte: Miranda IDD e Azevedo CTO, 2025.

DISCUSSÃO

A neutropenia febril (NF) em pacientes pediátricos oncológicos representa uma das complicações mais relevantes do tratamento quimioterápico, exigindo condutas clínicas rápidas, seguras e individualizadas. A literatura recente tem evidenciado um movimento crescente em direção à personalização do manejo, com foco na estratificação de risco, otimização antimicrobiana e ampliação de estratégias ambulatoriais. O conjunto de estudos analisados revela avanços importantes nesse campo, mas também destaca desafios persistentes relacionados à resistência antimicrobiana, ao uso racional de antibióticos e à validação de modelos preditivos de gravidade.

Uma das áreas mais promissoras da pesquisa é o tratamento ambulatorial para pacientes de baixo risco. A ideia é evitar internações desnecessárias, reduzindo custos e proporcionando maior conforto para a criança e sua família.

Avilés-Robles MJ et al. (2020) demonstraram que a transição precoce para a cefixima oral é não-inferior à cefepima intravenosa, com 100% de desfechos favoráveis e sem aumento de complicações no grupo ambulatorial. Esses achados sugerem que, quando há infraestrutura adequada e avaliação criteriosa, o tratamento domiciliar pode representar uma alternativa segura e custo-efetiva.

Resultados semelhantes foram observados por Meena JP et al. (2020), que avaliaram o tratamento ambulatorial em contexto de recursos limitados. O estudo relatou que a maioria das crianças não gravemente doentes evoluiu favoravelmente fora do hospital, reforçando a viabilidade dessa estratégia em ambientes com infraestrutura simplificada, desde que haja monitoramento clínico rigoroso. Em conjunto, esses trabalhos evidenciam um consenso quanto à segurança do manejo ambulatorial em pacientes de baixo risco, embora alertem para a necessidade de protocolos específicos de triagem e acompanhamento.

Já Torres JP et al. (2024) trouxeram um novo olhar sobre o manejo ambulatorial ao provar a segurança da interrupção precoce de antibióticos em casos de NF associada a infecção viral. O estudo mostrou que a suspensão da terapia após 48-72 horas, com base em critérios clínicos, foi segura e reduziu o tempo de uso de antibióticos, facilitando a alta hospitalar. Essa estratégia, embora não focada em tratamento ambulatorial, reforça a viabilidade de abordagens menos invasivas.

Esses estudos concordam que o manejo ambulatorial é viável e eficaz para pacientes bem selecionados, promovendo a redução de internações e custos. No entanto, os autores divergem sobre a generalização da estratégia para diferentes contextos, especialmente para pacientes de alto risco ou em ambientes com infraestrutura limitada, onde o monitoramento rigoroso é indispensável.

Já a escolha do antibiótico ideal para a NF empírica é um desafio constante, devido à evolução de resistência microbiana, sendo um dos pilares do tratamento da NF. Os estudos têm investigado a eficácia e a segurança de diferentes regimes terapêuticos.

Lee NH et al. (2020) investigaram a adição de amicacina à cefepima, um regime amplamente utilizado. Eles observaram que a combinação melhorou a adequação empírica e reduziu a duração da febre, porém não houve redução significativa em desfechos graves, como sepse ou mortalidade. Esses resultados indicam que o benefício da terapia combinada pode se restringir à resposta clínica inicial, sem necessariamente impactar a evolução global.

McMullan BJ et al. (2020) corroboram essa interpretação ao observarem que o uso de aminoglicosídeos não resultou em melhora de desfechos clínicos, mesmo quando empregado conforme diretrizes internacionais. O estudo enfatiza que a adesão de protocolos padronizados não garante a eficácia universal, destacando a importância de revisões contínuas das recomendações clínicas com base em dados locais de resistência. Assim, embora a combinação de antibióticos possa ampliar a cobertura empírica, sua eficácia clínica e segurança precisam ser avaliadas sob uma perspectiva custo-benefício e toxicidade.

Além da escolha dos antimicrobianos, intervenções voltadas à eficiência do atendimento inicial também mostraram impacto relevante. Geerlinks AV et al. (2020), utilizando a metodologia Lean Six Sigma, reduziram o intervalo entre a admissão e o início da antibioticoterapia de 99 para 59 minutos, ao implementar medidas organizacionais simples, como a preparação antecipada de acesso venoso. Esses achados reforçam que, além da escolha farmacológica, a rapidez na administração do antibiótico é determinante para o prognóstico, sobretudo em pacientes com risco elevado de sepse.

Outro aspecto inovador foi o estudo de Castelan-Martínez OD et al. (2020), que analisou o efeito da suplementação de magnésio em crianças em quimioterapia com a cisplatina, observando redução significativa nos episódios febris e complicações graves. Embora não se trate de uma intervenção antimicrobiana direta, o achado sugere que medidas adjuvantes podem contribuir para a prevenção da neutropenia febril, especialmente em esquemas quimioterápicos que afetam a função imunológica.

A identificação precoce de pacientes com maior probabilidade de complicações infecciosas tem sido uma das principais prioridades na área. Haeusler et al. (2020) realizaram uma análise multicêntrica de nove regras de decisão clínica (RDCs) voltadas à estratificação de risco em NF pediátrica, observando desempenho variável entre os modelos. Embora algumas RDCs apresentassem boa sensibilidade, nenhuma alcançou acurácia suficiente para aplicação isolada, reforçando a necessidade de associar modelos preditivos à avaliação clínica individualizada.

Alali MD et al. (2022) contribuíram com o desenvolvimento de um modelo específico para doenças fúngicas invasivas (DFI), no qual dias de febre, duração da neutropenia, hipotensão e linfopenia profunda foram identificados como preditores significativos. Lima MA et al. (2023), por sua vez, destacaram a elevação da proteína C-reativa (PCR) e hemocultura positiva como marcadores independentes de infecção bacteriana, enquanto Erbas IC et al. (2023) apontaram o tipo de leucemia, a refratariedade da doença e a presença de neutropenia prolongada como fatores associados à mortalidade.

Em conjunto, esses estudos convergem na importância dos modelos preditivos para orientar decisões terapêuticas, permitindo identificar precocemente pacientes que demandam intervenções mais agressivas. Contudo, há divergências quanto aos parâmetros mais relevantes. Alali MD et al. (2022) priorizaram marcadores de imunossupressão, como linfopenia e hipotensão, ao passo que Lima MA et al. (2023) e Erbas IC et al. (2023) enfatizaram marcadores inflamatórios e características da doença de base. Tal heterogeneidade indica a necessidade de avaliação multicêntrica desses modelos antes de sua incorporação ampla na prática clínica.

A resistência bacteriana é um dos maiores desafios contemporâneos no manejo da NF. Valenzuela RA et al. (2024) evidenciaram predominância de bacilos Gram-negativos e cocos Gram-positivos nas hemoculturas, com aumento da resistência às cefalosporinas de terceira geração e à oxacilina, mas redução à amicacina e penicilina.

Erbas IC et al. (2023) identificaram presença significativa de bactérias multirresistentes em pacientes com leucemia aguda, embora não tenham observado mudanças epidemiológicas expressivas ao longo de uma década. Já Lee NH et al. (2020) relataram que, após a inclusão da amicacina à cefepima, houve aumento da adequação empírica sem alteração substancial na taxa de resistência bacteriana, indicando possível estabilidade microbiológica regional,

Esses resultados ilustram a necessidade de vigilância epidemiológica contínua, visto que os padrões de resistência variam conforme o contexto geográfico e institucional. Enquanto Valenzuela RA et al. (2024) destacam tendências de resistência emergentes, Erbas IC et al. (2023) sugerem relativa estabilidade dos perfis microbiológicos, revelando que as estratégias de manejo devem ser localmente contextualizadas. Assim, políticas de manejo antimicrobiano são fundamentais para equilibrar cobertura terapêutica e prevenção da resistência.

A tendência contemporânea no manejo da NF em oncologia pediátrica aponta para uma abordagem mais individualizada, com integração entre ferramentas preditivas, vigilância microbiológica e racionalização do uso de antibióticos. Estudos em andamento, como o ELSA-FN, conduzido por Butters CE et al. (2024), buscam validar a segurança da interrupção precoce de antibióticos em pacientes de alto risco clinicamente estáveis, o que pode redefinir paradigmas de duração terapêutica e internação futuramente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se, portanto, um avanço significativo na busca por estratégias mais seguras, eficazes e humanizadas para o manejo da neutropenia febril em crianças com câncer. A viabilidade do tratamento ambulatorial em casos de baixo risco, a possibilidade de suspensão precoce dos antibióticos e a adoção de intervenções

simples, como suplementações e melhorias no tempo de atendimento, mostram-se caminhos promissores para reduzir hospitalizações e promover maior conforto aos pacientes e suas famílias. Ao mesmo tempo, os modelos preditivos baseados em marcadores laboratoriais e sinais clínicos têm se mostrado úteis para identificar pacientes com maior risco de complicações, contribuindo para uma assistência mais direcionada. No entanto, ainda há desafios quanto à padronização de protocolos e à variabilidade nos perfis de resistência microbiana, o que reforça a importância da vigilância constante e da adaptação às realidades locais. Em conjunto, esses estudos indicam a necessidade de um cuidado individualizado, que considere tanto a gravidade clínica quanto o contexto do paciente, permitindo um manejo mais racional, seguro e eficiente da neutropenia febril na população pediátrica oncológica.

REFERÊNCIAS

ALALI MD, et al. Pediatric Invasive Fungal Risk Score in Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients With Febrile Neutropenia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2022; 44(2): e334-e342.

AVILÉS-ROBLES MJ, et al. Safety and efficacy of step-down to oral outpatient treatment versus inpatient antimicrobial treatment in pediatric cancer patients with febrile neutropenia: A noninferiority multicenter randomized clinical trial. *Pediatric Blood & Cancer*, 2020; 67(6): e28251.

BOERIU EA, et al. Diagnosis and management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients—a systematic review. *Diagnostics*, 2022; 12(8): 1800.

BUTTERS CE, et al. Protocol for an embedded randomised controlled trial of Early versus Late Stopping of Antibiotics in children with Febrile Neutropenia (ELSA-FN). *PLoS One*, 2024; 19(12): e0311523.

CASTELÁN-MARTÍNEZ OD, et al. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in reducing febrile neutropenia episodes in children with solid tumors treated with cisplatin-based chemotherapy: randomized clinical trial. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2020; 86(5): 673-679.

CENNAMO FE, et al. Update on febrile neutropenia in pediatric oncological patients undergoing chemotherapy. *Children*, 2021; 8(12): 1086.

ERBAS IC, et al. Etiology and factors affecting severe complications and mortality of febrile neutropenia in children with acute leukemia. *Turkish Journal of Hematology*, 2023; 40(3): 143-153.

GEERLINKS AV, et al. Improving time to antibiotics for pediatric oncology patients with fever and suspected neutropenia by applying Lean principles. *Pediatric Emergency Care*, 2020; 36(11): 509-514.

HAEUSLER GM, et al. Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. *EClinicalMedicine*, 2020; 18: 100220.

LEE NH, et al. Cefepime versus cefepime plus amikacin as an initial antibiotic choice for pediatric cancer patients with febrile neutropenia in an era of increasing cefepime resistance. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2020; 39(10): 931-936.

LIMA MA, et al. Bloodstream infection in pediatric patients with febrile neutropenia induced by chemotherapy. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2023; 45(2): 170-175.

MCMULLAN BJ, et al. Aminoglycoside use in paediatric febrile neutropenia – Outcomes from a nationwide prospective cohort study. *PLoS One*, 2020; 15(9): e0238787.

MEENA JP, et al. Outcomes of febrile neutropenia in children with cancer managed on an outpatient basis: A report from tertiary care hospital from a resource-limited setting. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2020; 42(8): 467-473.

MONSEREENUSORN CH, et al. Clinical characteristics and predictive factors of invasive fungal disease in pediatric oncology patients with febrile neutropenia in a country with limited resources. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 2021; 335-345.

OK ZO, et al. Comparison of different doses of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia in children with cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2020; 42(8): e738-e744.

PULCINI CD, et al. Emergency management of fever and neutropenia in children with cancer: A review. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2021; 50: 693-698.

TORRES JP, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial therapy in children with cancer, fever, and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. *Clinical Microbiology and Infection*, 2024; 30(8): 1029-1034.

VALENZUELA RA, et al. Microorganismos isolados de hemocultivos e seu perfil de resistência em crianças com câncer e neutropenia febril de alto risco. *Andes Pediátrica*, 2024; 95(2): 143-150.