



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 09, pp. 50097-50103, September, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.22743.09.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

MICROORGANISMOS ISOLADOS EM HEMOCULTURAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS NEUTROPÊNICOS EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO: REVISÃO INTEGRATIVA

¹Maria Eduarda Lemos de Oliveira, ¹Karla Cristina Cintra, ²Gislaine Cristhina Bellusse and ³Reynaldo José Sant'Anna Pereira de Souza

¹Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Municipal de Franca (Uni-FACEF), Franca- SP, Brasil; ²Enfermeira. Doutora. Docente do Curso de Medicina da Universidade de Franca (UNIFRAN); ³Mestre. Docente dos Cursos de Medicina do Centro Universitário Municipal de Franca (Uni-FACEF) e da Universidade de Franca (UNIFRAN)

ARTICLE INFO

Article History:

Received 20th June, 2021

Received in revised form

09th July, 2021

Accepted 17th August, 2021

Published online 27th September, 2021

Key Words:

Infection; Sepsis; Neutropenia.

*Corresponding author:

Maria Eduarda Lemos de Oliveira,

RESUMO

Objetivo: Este estudo teve como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre os principais microrganismos isolados em hemoculturas de pacientes pediátricos neutropênicos em tratamento oncológico. **Metodologia:** Tratou-se de uma revisão integrativa e a questão norteadora utilizada para orientar o estudo foi: quais os principais microrganismos isolados em hemoculturas de pacientes pediátricos neutropênicos em tratamento oncológico? **Resultados:** De 1037 estudos, 27 foram incluídos nesta revisão integrativa, sendo que, dez identificaram microrganismos Gram positivos, Gram negativos e fungos nas infecções de corrente sanguínea na população estudada. Cinco estudos analisados avaliaram somente a epidemiologia de fungos nas infecções de corrente sanguínea. Três estudos tiveram como objetivo de pesquisa bactérias Gram positivas e Gram negativas. Um dos estudos agrupou pacientes com tumores hematológicos e com tumores sólidos, sendo que nos pacientes com tumores hematológicos, os microrganismos que prevaleceram foram as bactérias Gram negativas. No estudo pacientes pré e pós-antibioticoterapia, as bactérias Gram negativas se mostraram mais incidentes. Nos pacientes ambulatoriais, as bactérias Gram negativas se mostraram mais comuns enquanto nos internados foram as bactérias Gram positivas. **Conclusão:** neste estudo, houve prevalência de microrganismos Gram negativos em infecções de corrente sanguínea de pacientes pediátricos oncológicos que apresentaram neutropenia febril.

Copyright © 2021, Maria Eduarda Lemos de Oliveira et al., This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Maria Eduarda Lemos de Oliveira, Karla Cristina Cintra, Gislaine Cristhina Bellusse and Reynaldo José Sant'Anna Pereira de Souza. 2021. "Microrganismos isolados em hemoculturas de pacientes pediátricos neutropênicos em tratamento oncológico: revisão integrativa", *International Journal of Development Research*, 11, (09), 50097-50103.

INTRODUÇÃO

Em pediatria, o câncer diz respeito a um grupo de doenças caracterizadas por proliferação desordenada de células anormais, que danificam tecidos e órgãos (Haagedoorn, 2000), sendo a quimioterapia o tratamento mais utilizado nos pacientes pediátricos oncológicos (Bleyer, 2017). A neutropenia apresenta-se como um dos efeitos adversos mais comuns, podendo ser potencialmente letal nos pacientes com infecção (Bleyer, 2017). É recomendado que em todos os pacientes com febre e neutropenia deva ser realizada uma investigação laboratorial abrangente, incluindo hemoculturas com amostras de sangue venoso e de todas as linhas de qualquer cateter venoso central e que seja administrado antibioticoterapia empírica de amplo espectro dentro de duas horas, devido à alta chance de progressão da infecção (Freifeld, 2011 and Michaels, 2017). A complexidade deste tema, pautado na carência de literatura, justifica a realização deste estudo que teve como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre os principais microrganismos isolados em hemoculturas de pacientes pediátricos neutropênicos em tratamento oncológico.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa (RI) a qual se baseia na síntese de evidências que permite a identificação do conhecimento atual e as lacunas existentes, direcionado para possíveis intervenções e redução de custos na assistência à saúde (Mendes, 2008). O estudo foi construído em etapas: elaboração da questão norteadora; pesquisa em bases de dados de estudos publicados; retirada das informações, que foram sintetizadas para obter um banco de dados; avaliação das pesquisas que fazem parte do estudo, representada pela avaliação crítica, a análise de estatísticas e os critérios de inclusão e exclusão; síntese e discussão dos resultados obtidos para as futuras recomendações, além da identificação das imperfeições do estudo para futuras pesquisas e apresentação da revisão integrativa (Galvão, 2010). A estratégia PICO foi utilizada para a elaboração da questão norteadora, sendo: quais os principais microrganismos isolados em hemoculturas de pacientes pediátricos neutropênicos, em tratamento oncológico?

A busca dos estudos ocorreu, por pares, entre 12 e 15 de dezembro de 2020 nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE via portal PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e SCOPUS utilizando-se os descritores controlados DeCS/MeSH: Infecção/*Infection*; Sepsis/*Sepsis* e Neutropenia/*Neutropenia*. Os critérios de inclusão abordaram artigos primários relacionados à neutropenia em pacientes oncológicos pediátricos (até 18 anos), publicados em inglês, espanhol e em português. Os critérios de exclusão delimitados foram: estudos de revisão; infecções em outros sítios; pacientes submetidos a transplantes de órgãos, exceto transplante de células hematopoiéticas, e pacientes neutropênicos com patologias não oncológicas. A seleção dos estudos se baseou nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher, 2009), conforme aponta a Figura 1. Para a estruturação, escolha e exportação dos artigos encontrados nas bases de dados selecionadas, foi utilizado o aplicativo Rayyan, desenvolvido pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI) (Ouzzani, 2012).

Journal of Microbiology, Immunology and Infection (n=2), *Pediatric Hematology and Oncology* (n=2) e *The Turkish Journal of Pediatrics* (n=2). No quadro 1 apresenta-se a síntese dos estudos primários incluídos na revisão integrativa, de acordo com as categorias delimitadas. Dos 27 estudos incluídos nesta RI, dez evidenciaram microrganismos Gram positivos, Gram negativos e fungos nas infecções da corrente sanguínea (ICS) na população estudada. Desses dez estudos, em oito as bactérias Gram negativas apresentaram maior incidência, seguida de bactérias Gram positivas e, posteriormente, fungos (Kuo, 2017; Yao, 2017; Haeusler, 2020; Janssens, 2021; Tang, 2020; Suttitossatam, 2020; Das, 2018; Hagag, 2016). Em duas pesquisas a incidência dos microrganismos seguiu a seguinte ordem: bactérias Gram positivas, bactérias Gram negativas e fungos (Mvaloa, 2018 and Kuo, 2017). Nos dez artigos supracitados, a *Escherichia coli* foi a bactéria Gram negativa mais prevalente, seguida da *Klebsiellapneumoniae*. Das bactérias Gram positivas, a isolada com maior frequência foi o *Staphylococcus coagulase negativa*, seguida do *Staphylococcus aureus*.

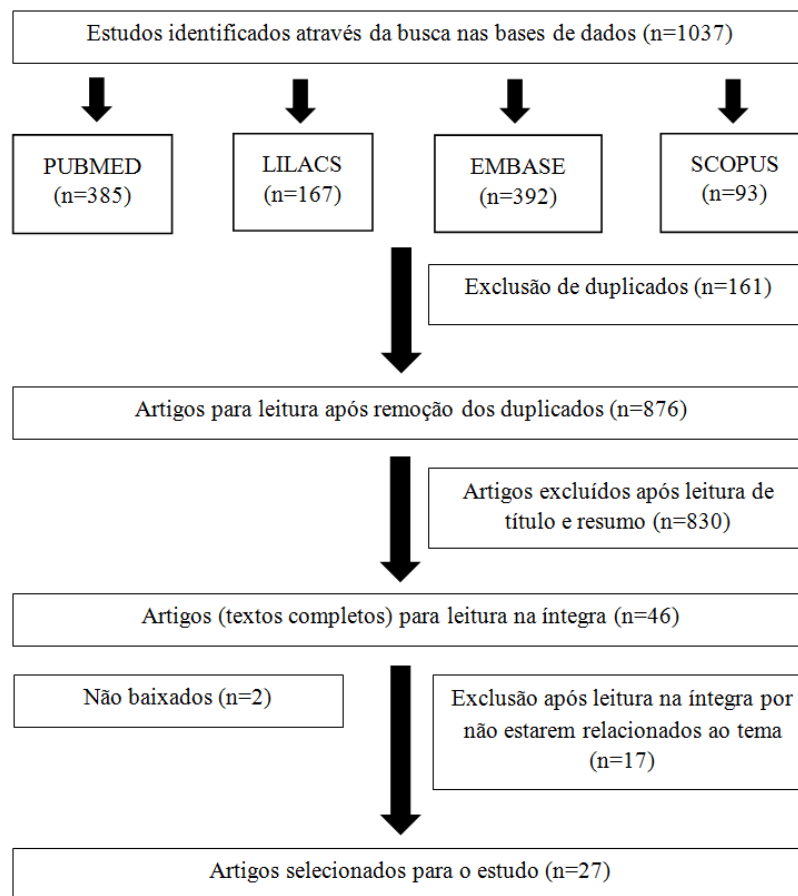


Figura 1. Fluxograma para seleção dos artigos incluídos na revisão

O processo de busca e seleção dos estudos foi realizado de forma independente por dois revisores no intuito de atender os critérios de elegibilidade desta RI e um terceiro revisor foi consultado nos casos de divergências. Para a extração de dados dos estudos selecionados, foi utilizado instrumento validado que contempla a identificação e características metodológicas do estudo, como: título, ano de publicação, técnica para coleta de dados e principais resultados⁹.

RESULTADOS

Dos 27 artigos incluídos na RI, verificou-se que 26 foram publicados no idioma inglês e 1 em espanhol. Dentre os países de origem das publicações, houve predomínio da China (n=4), seguido por Estados Unidos da América (n=3), Índia (n=3) e Turquia (n=3). Em relação aos periódicos ocorreu diversidade, com destaque para a revista

Em nove artigos, o fungo mais isolado foi a *Candida spp.*, seguido de *Candida albicans* (Mvaloa, 2018; Kuo, 2017; Yao, 2017; Haeusler, 2020; Janssens, 2021; Tang, 2020; Suttitossatam, 2020; Das, 2018; Hagag, 2016). Três estudos tiveram como objetivo apenas bactérias Gram positivas e Gram negativas e, em dois desses, as bactérias Gram positivas se mostraram mais prevalentes sendo o *Staphylococcus coagulase negativa* a mais frequente. No outro estudo, as bactérias Gram negativas foram mais comuns, sendo a *Klebsiellapneumoniae* mais prevalente (Gupta, 2020; Kara, 2019 and Rezaee, 2017). No estudo em que foram analisadas hemoculturas de pacientes pré e pós-antibioticoterapia, a *Escherichia coli* foi o microrganismo mais isolado seguido pelas Gram positivas, sendo o *Streptococcus viridanso* mais comum, e pelos fungos, representados pela *Candida spp.*. Nas hemoculturas pós-antibioticoterapia, as bactérias Gram negativas continuaram mais prevalentes, sendo a *Moraxella spp.*, a *Escherichia coli* e a *Pseudomonas spp.* os

	ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	OBJETIVO / INTERVENÇÃO	RESULTADOS PRINCIPAIS
1	David et al. (2019) ¹⁰	retrospectivo	n=22	Mostrar a incidência e descrever a ICS causada pelo <i>Bacillus ssp.</i> em pacientes pediátricos, oncológicos em tratamento ativo e dos que passaram por transplante de células hematopoiéticas.	Dos 37 pacientes pediátricos oncológicos avaliados 22 deles apresentaram neutropenia (59%) e a incidência da bacteremia por <i>Bacillus ssp.</i> foi mais frequente naqueles com malignidade hematológica e nos que receberam células hematopoiéticas. Das crianças que apresentavam LLA (16), 11 delas eram neutropênicas e somente quatro apresentaram a bacteremia por <i>Bacillus ssp.</i>
2	Mvalo et al. (2018) ¹¹	retrospectivo	n=121	Descrever a epidemiologia da ICS nos pacientes oncológicos e pediátricos.	Os resultados evidenciaram que de todas as culturas avaliadas (121), 43% foram por bactérias Gram positivas, 36,5% de Gram negativas e 8,3% foram por infecções fúngicas. As bactérias Gram positivas e Gram negativas mais comuns foram, respectivamente, <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> (23,1%), <i>Escherichia coli</i> (11%) e espécies de <i>Klebsiella</i> (10,4%). Os fungos que tiveram maior incidência foram: <i>Candidaparapsilosis</i> (3%), <i>Candidaalbicans</i> (2,3%), <i>Candidakrusei</i> (2,3%) e <i>Candidatropicalis</i> (1,7%).
3	Kuo et al. (2015) ¹²	Retrospectivo	n=186	Descrever dados laboratoriais, complicações sistêmicas, manifestações clínicas e a microbiologia de ICS em pacientes pediátricos com leucemia.	Foram avaliados 186 pacientes com leucemia e foram identificados 115 episódios de ICS e 126 microrganismos isolados. Dos episódios de ICS (115), 83,5% apresentaram neutropenia. Além disso, 73% dos pacientes (186) apresentaram neutropenia severa. Dos microrganismos isolados (126), houve prevalência de infecção por bactérias Gram-negativas (56,3%).
4	Ammann et al. (2015) ¹³	Retrospectivo	n=142	Descrever a epidemiologia das ICS em pacientes pediátricos e oncológicos de oito centros de câncer pediátricos.	De 142 pacientes avaliados nesse estudo, foram analisadas 179 culturas, sendo que, 56% dessas culturas eram de pacientes com neutropenia severa. Foram identificadas 185 bactérias patogênicas e, dessas bactérias, 66% eram Gram positivas.
5	Silva et al. (2020) ¹⁴	Retrospectivo	n=90	Descrever os fatores de risco para infecção por <i>Candida</i> em pacientes pediátricos hemato-oncológicos e caracterizar os episódios de infecção.	Dos 90 pacientes avaliados com infecções fúngicas, foram identificados: 32 (35,6%) <i>Candidaalbicans</i> ; 27 (30%) <i>Candidaparapsilosis</i> ; 15 (16,7%) <i>Candidatropicalis</i> e 16 (17,8%) foram de outras espécies. Episódios de neutropenia foram identificados em 32 pacientes (35,6%).
6	Fuentes et al. (2018) ¹⁵	Retrospectivo	n=75	Descrever as características clínicas das crianças internadas com LLA e neutropenia febril em um hospital do Equador.	Foram avaliados 101 pacientes quanto a hemocultura, urocultura e cultura de secreções. De todas as hemoculturas analisadas (101), as bactérias Gram positivas foram as mais prevalentes, estando presentes em 18,8% das amostras, enquanto as bactérias Gram negativas em 16,8%. Em 61 hemoculturas (60,4%) não foram identificadas bactérias.
7	Kim et al. (2017) ¹⁶	Retrospectivo	n=17	Avaliar fatores de risco, características clínicas, resultados e sensibilidade a antibióticos para infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em crianças e adolescentes com patologias hematológicas e oncológicas e com neutropenia febril.	Foram avaliados 31 pacientes e identificados 36 episódios de infecções causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sendo que alguns pacientes tiveram mais de uma infecção. Dos 36 episódios relatados, nove infecções foram polimicrobianas representadas por 33% de aspergilose pulmonar invasiva; 22% por <i>Escherichia coli</i> ; 11% por <i>Enterobactercloacae</i> , 11% por <i>Staphylococcus aureus</i> sensível a metilina; 11% por <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> resistente a metilina e 11% por <i>Clostridium difficile</i> .
8	Lin et al. (2018) ¹⁷	Coorte Retrospectivo	n=78	Descrever as características clínicas e epidemiológicas de infecção fúngica invasiva em pacientes pediátricos com LMA em um centro médico de Taiwan.	Foram avaliados 78 pacientes, dos quais 16 apresentaram uma ou mais ocorrência de infecção fúngica, totalizando 22 episódios. De todos os episódios de infecção (22), a maioria foi causada por <i>Candida</i> (59,1%), seguida por <i>Aspergillus</i> (36,4%) e <i>Trichosporonasahii</i> (4,5%). Dos 16 pacientes que apresentaram infecção fúngica, alguns deles tiveram mais de um episódio de neutropenia, totalizando 18 eventos. Os resultados evidenciaram que o tempo de neutropenia maior foi um fator de risco para infecções fúngicas (duração média de 11 a 32 dias.) Dos pacientes que desenvolveram infecção fúngica, dez evoluíram a óbito antes do término do estudo.
9	Yao et al. (2017) ¹⁸	Retrospectivo	n=231	Caracterizar os aspectos clínicos e etiológicos das ICS em pacientes pediátricos com leucemia aguda.	Foram avaliados 231 pacientes, e colhidas 2635 hemoculturas. Desse total, 619 foram positivas e em 59,9% foram por bactérias Gram negativas. As infecções fúngicas representaram 0,8% da amostra, entre elas, 0,2% <i>Candidaalbicans</i> e 0,6% <i>Trichosporonasahii</i> . De todos os pacientes avaliados (231), 180 apresentaram neutropenia.
10	Haeusler et al. (2020) ¹⁹	Retrospectivo	n=462	Descrever a etiologia das ICS em pacientes pediátricos com neutropenia febril em oito centros terciários de câncer pediátrico.	Foram 858 episódios de neutropenia febril relatados nos 462 pacientes do estudo. Foram identificados 149 microrganismos em hemoculturas em 130 episódios de neutropenia febril. No período pré-antibioticoterapia, 50 dos microrganismos foram Gram positivos. Dos 113 microrganismos do período pré-antibioticoterapia, 60 foram Gram negativos. No período pré-antibioticoterapia houveram três infecções fúngicas, sendo todas elas por <i>Candidaspp.</i> . No período pós-antibioticoterapia, 26 dos microrganismos foram Gram positivos. Dos 36 microrganismos do período pós antibioticoterapia, oito foram de microrganismos Gram negativos. No período pós-antibioticoterapia houve duas infecções fúngicas, todas elas por <i>Candida spp.</i>

.....Continue

11	Delebarrea et al. (2019) ²⁰	Retrospectivo	n=207	Descrever e analisar os resultados das hemoculturas em pacientes pediátricos com neutropenia febril e tumores sólidos e dos pacientes com câncer hematológico.	Nesse estudo foram identificados 1197 episódios de neutropenia, sendo em 793 pacientes com malignidades hematológicas e em 404 com tumores sólidos. Microrganismos foram identificados em 173 episódios de neutropenia febril das malignidades hematológicas e em 34 dos tumores sólidos. Dos episódios de neutropenia febril ocorridos em pacientes com malignidades hematológicas com microrganismos identificados (173), 57 culturas foram positivas para bactérias Gram positivas; 95 para bactérias Gram negativas; duas para microrganismos anaeróbios (<i>Captocytophagasputi</i>); dez para fungos e nove para microrganismos classificados como "outros".
12	Janssens et al. (2020) ²¹	Retrospectivo	n=118	Avaliar seis ferramentas para estratificação de risco para neutropenia febril em pacientes pediátricos oncológicos que apresentaram complicações febris durante o período de neutropenia.	Do total da amostra investigada (118), 73,7% foram de pacientes com tumores sólidos e 26,2% com tumores hematológicos. Microrganismos foram identificados em 70 amostras de 27 pacientes, em 45 episódios diferentes de neutropenia febril. As bactérias Gram negativas mais comuns foram: <i>Klebsiellapneumoniae</i> (14.2%) e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (14.2%) enquanto, dentre as bactérias Gram positivas, o <i>Staphylococcus spp.</i> (12.8%) foi o mais comum.
13	Whittle et al. (2017) ²²	Retrospectivo	n=74	Analisar a etiologia das infecções em pacientes com neuroblastoma e avaliar os fatores de risco para infecção e neutropenia febril.	Dos pacientes avaliados (74), 57% apresentaram uma ou mais infecções durante a indução de quimioterapia e 21% apresentaram duas ou mais infecções. A maioria (61%) dos avaliados que apresentou infecção, foi ICS. 60% dos microrganismos foram Gram positivos, 20% Gram negativos, 11% polimicrobiano e 9% infecção fúngica. 78% dos pacientes apresentaram pelo menos uma internação por neutropenia febril. A maioria das infecções (24%) ocorreram no ciclo quatro do tratamento oncológico.
14	Gupta et al. (2020) ²³	Retrospectivo	n=25	Avaliar a Interleucina 6 (IL-6) como importante biomarcador de bacteremia em pacientes pediátricos que apresentam neutropenia febril e comparar os níveis de IL-6 e Proteína C Reativa nos prognósticos em infecções microbiologicamente e clinicamente documentadas.	Foram analisados 32 episódios de neutropenia febril em 25 crianças. Foi realizada hemocultura durante os 32 episódios de neutropenia febril, sendo 25 hemoculturas negativas e sete hemoculturas positivas. Das hemoculturas positivas (sete), cinco delas eram de bactérias Gram negativas e duas de bactérias Gram positivas. Foram isolados três <i>Klebsiellapneumoniae</i> duas <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; um <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> e um <i>Staphylococcus haemolyticus</i> .
15	Gülhan et al. (2019) ²⁴	Coorte Retrospectivo	n =154	Demonstrar os dados existentes de pacientes pediátricos com LLA e LMA e identificar os fatores de risco para infecção fúngica invasiva, as características epidemiológicas e clínicas e opções de tratamento	Durante o estudo foram avaliados 154 pacientes, dos quais 29 eram portadores de LMA e 125 pacientes portadores de LLA. O agente isolado com maior frequência nas hemoculturas foi a <i>Candida spp.</i> não <i>albicans</i> (8,3%). A maior parte dos eventos de IFI foram identificados durante uma indução da fase de quimioterapia (85%). O local de infecção mais comum foi o pulmão em 51 episódios de IFI (85%) e o antifúngico que foi mais utilizado foi o fluconazol (n=52 - 14,8%).
16	Tang et al. (2020) ²⁵	Retrospectivo	n=2293	Caracterizar as ICS e determinar os prováveis fatores de risco relacionados.	Durante o estudo foram coletadas 6603 amostras de sangue, envolvendo 2293 pacientes pediátricos com doença maligna. De todas as amostras coletadas, foi possível identificar que 78,4% eram portadores de doença hematológica maligna, 17,4% de tumores sólidos e 4,1% transplantados de células tronco. Dos 6603 eventos de ICS, 565 foram documentados microbiologicamente e as bactérias Gram negativas predominaram como etiologia (52,6%). Dos 565 casos de ICS documentados microbiologicamente, 297 (56%) foram por bactérias Gram negativas e 254 (45%) por bactérias Gram positivas. Os fungos foram isolados em oito hemoculturas (1,4%) e múltiplos microrganismos em seis hemoculturas (1,1%)
17	Özdemir et al. (2016) ²⁶	Retrospectivo	n=48	Identificar os microrganismos, foco de infecção e eficácia dos antibióticos em crianças neutropênicas febris com leucemia.	O principal foco de infecção clinicamente documentada foi a mucosite, seguido de infecção do trato respiratório superior, pneumonia, enterocolite, infecção de tecido mole e herpes labial. Em relação às hemoculturas, o <i>Staphylococcus aureus</i> coagulase sensível à metilina foi o mais isolado (20,5%), seguidos por <i>Corynebacterium spp.</i> (11,4%) e <i>Streptococcus spp.</i> (11,4%). As infecções fúngicas comprovadas microbiologicamente, apresentaram incidência de 15,9% e o agente mais isolado foi <i>Candidaalbicans</i> . Como terapia empírica o medicamento mais utilizado foi Ceftazidima associado a amicacina.
18	Hakim, et al. (2019) ²⁷	Retrospectivo	n=817	Caracterizar as ICS confirmadas por laboratório, causadas por lesão da barreira mucosa, em pacientes pediátricos oncológicos acompanhados ambulatorialmente e internados	Durante o estudo foram registrados 416 eventos de ICS em pacientes internados e 401 em pacientes acompanhados ambulatorialmente. Os microrganismos isolados nas hemoculturas dos pacientes acompanhados ambulatorialmente foram: 4% fungos, 68% bactérias Gram negativas, 22% bactérias Gram positivas e 6 % polimicrobianos. Já em relação aos pacientes internados os microrganismos isolados foram: 7% fungos, 40% bactérias Gram negativas, 46% bactérias Gram positivas e 7% polimicrobianos.
19	Averbuch et al. (2017) ²⁸	Retrospectivo	n=1123	Caracterizar o quadro clínico, suscetibilidade aos antimicrobianos, fatores de risco para resistência e resultado em bacteremia por bacilos Gram-negativos não fermentativos em pacientes pediátricos oncológicos.	Foram identificados 116 patógenos. O agente mais comum foi a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (43,9%), seguida pelo <i>Acinetobacter baumannii</i> (18,1%), <i>Stenotrophomonasmaltophilia</i> (15,5%) e outros microorganismos (25,2%). Dentre os pacientes com tumores sólidos (134) e doença hematológica (429) a taxa de bacteremia por BGN NF foi de 9% e de 12,2% respectivamente. Dos 116 patógenos isolados nas hemoculturas, 40 episódios eram polimicrobianos, representando 34,5% das hemoculturas coletadas. Em relação aos microrganismos multirresistentes às drogas, 30 (25,8%) dos 116 patógenos BGN NF possuíam multirresistência. Dos 429 pacientes com neoplasias hematológicas, 107 apresentaram neutropenia. Sendo que três (2,8%) evoluíram para óbito em 30 dias.

.....Continue

20	Kamel et al. (2018) ²⁹	Retrospectivo	n=185	Caracterizar a prevalência de bactérias Gram negativas produtoras de carbapenemase em pacientes pediátricos oncológicos neutropênicos febris	Durante o estudo foram coletadas 185 amostras de hemocultura, das quais 171 isolaram enterobactérias e 14 bacilos não fermentadores. Das enterobactérias foram encontrados: 86 <i>Escherichia coli</i> , 71 <i>Klebsiella spp.</i> , cinco <i>Enterobacter cloacae</i> , cinco <i>Proteus spp.</i> , três <i>Salmonella spp.</i> e uma <i>Serratiamarcescens</i> . E os não fermentadores incluíram: sete <i>Acinetobacter baumannii</i> , quatro <i>Pseudomonas spp.</i> e três <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .
21	Suttitossatam et al. (2020) ³⁰	Retrospectivo	n= 36	Definir a prevalência de eventos adversos graves e determinar os fatores de risco associados em pacientes pediátricos oncológicos com neutropenia febril.	Durante o estudo foram observados 95 eventos de neutropenia febril, entre esses 32 episódios foram documentados microbiologicamente, 12 deles foram em ICS, sendo que em sete foram identificadas bactérias Gram negativas (três <i>Klebsiellapneumoniae</i> ; uma <i>Enterobacter cloacae</i> ; duas <i>Moraxellaspecies</i> ; uma <i>Escherichia coli</i>), e em quatro bactérias Gram positivas (dois <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> ; um <i>Bacillus species</i> ; um <i>Micrococcus species</i>) e um fungo (<i>Candidatropicalis</i>). Não houve mortalidade associada aos episódios de neutropenia febril. Os resultados evidenciaram que crianças com dez anos ou mais apresentaram quadros mais graves e maiores chances de complicações.
22	Kumar et al. (2018) ³¹	Prospectivo observacional	n=187	Identificar a prevalência, preditores, principais agentes etiológicos e desfecho das infecções fúngicas invasivas na neutropenia febril em pacientes pediátricos portadores de leucemia aguda	Esse estudo analisou 59 pacientes pediátricos oncológicos, os quais apresentaram 74 episódios de neutropenia febril. Dos 74 episódios que foram analisados 54 (73%) ocorreram em crianças com LLA e 20 (27%) em crianças com LMA. Dos 74 eventos, 17 deles tiveram IFI. Os microrganismos isolados foram: 11 <i>Aspergillus spp.</i> (através da secreção traqueal); duas <i>Candida sp.</i> (hemocultura) e um <i>Trichosporon</i> (hemocultura). Os preditores para infecções fúngicas mais prevalentes durante o estudo foram: presença de sinusite (42%); raio-X de tórax anormal (78,54%); contagem absoluta de neutrófilos < 100 (31,91%).
23	Cesaro et al. (2017) ³²	Retrospectivo	n=1143	Descrever a incidência e a sobrevida global de pacientes pediátricos oncológicos com alto risco de desenvolver infecção fúngica invasiva	Durante esse estudo foram diagnosticados 127 eventos de IFI em 123 pacientes. Foi possível isolar alguns microrganismos através de culturas, sendo eles: 28 <i>Candida spp.</i> , cinco <i>Fusarium spp.</i> , 11 <i>Aspergillus spp.</i> . A Neutropenia grave foi identificada em 98 (77%) dos 127 eventos de IFI. A terapia empírica foi aplicada em 51 pacientes e a profilaxia antifúngica em 79 pacientes. Após três meses do diagnóstico de IFI, 77 episódios (89%) tiveram resposta favorável ao tratamento.
24	Kara et al. (2019) ³³	Retrospectivo	n=150	Definir fatores de risco para bacteremia em pacientes pediátricos neutropênicos febris com neoplasia hematológica	104 apresentaram neutropenia febril e, em relação às hemoculturas, 35 pacientes apresentaram hemocultura positiva e os microrganismos isolados foram: onze <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> , seis <i>Escherichia coli</i> , cinco <i>Klebsiellapneumoniae</i> , quatro <i>Staphylococcus aureus</i> , quatro <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , dois <i>Enterococcus faecalis</i> , um <i>Streptococcus alfa hemolítico</i> , uma <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e um <i>Pseudomonas oryzihabitans</i> .
25	Das et al. (2018) ³⁴	Prospectivo	n=264	Avaliar prospectivamente os fatores de risco para infecção documentada microbiologicamente, mortalidade e permanência hospitalar prolongada em pacientes pediátricos neutropênicos febris.	Foram avaliados 414 episódios de neutropenia febril em 264 crianças. Em 82 (19,8%) dos casos houve confirmação microbiológica da infecção, sendo que 63 (94%) destas por meio de hemoculturas. Das 82 infecções com confirmação microbiológica, 65 (79,8%) foram infecções bacterianas, 16 (19,5%) fúngicas e uma (1,2%) combinada (bacteriana e fúngica). As bactérias mais comumente isoladas foram <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Klebsiellapneumoniae</i> . Entre os fungos predominaram <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> e <i>Candida</i> .
26	Hagag et al. (2016) ³⁵	Retrospectivo	n=90	Identificar os microrganismos mais comuns em pacientes pediátricos portadores de doença hematológica maligna durante neutropenia febril	Durante o estudo 42 pacientes tiveram hemocultura positiva. Em 20 hemoculturas (47,6%) foram identificados microrganismos Gram positivos e em 22 (52,4%) Gram negativos.
27	Rezaee et al. (2017) ³⁶	Retrospectivo	n=96	Identificar as características bacterianas, sua suscetibilidade aos antibióticos e os padrões de resistência nos pacientes pediátricos oncológicos em neutropenia febril	Foram coletadas 96 amostras para hemocultura, sendo que em 67,7% foram isolados microrganismos Gram positivos e em 32,3% Gram negativos. Os microrganismos mais isolados foram <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> (28,1%), <i>Staphylococcus aureus</i> (24%) e <i>Klebsiellapneumoniae</i> (9,4%). Em relação à resistência à oxacilina, 88% dos <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> e 77,3% dos <i>Staphylococcus aureus</i> eram resistentes.

ICS, Infecção de corrente sanguínea; IFI, Infecção fúngica invasiva; LLA, Leucemia linfóide aguda; LMA, Leucemia mieloide aguda.

epidemiologia de fungos nas ICS. Em três deles, a *Candida spp.* foi a mais isolada seguida da *Candida albicans* e *Aspergillus spp* (Silva, 2020; Lin, 2018; Gülhan, 2019; Kumar, 2018; Cesaro, 2017). Um dos artigos avaliou a prevalência das bactérias Gram positivas e negativas em hemocultura e secreções. Nas hemoculturas, as bactérias Gram positivas foram mais prevalentes e, nas secreções, destacaram-se as bactérias Gram negativas (Fuentes, 2018). Um dos estudos agrupou pacientes com tumores hematológicos e com tumores sólidos e houve prevalência das bactérias Gram negativas, seguidas pelas Gram positivas e fungos, sendo a *Escherichia coli* e o *Streptococcus* os microrganismos mais comuns (Delebarrea, 2019). Uma pesquisa comparou a epidemiologia de ICS em pacientes ambulatoriais e internados. As bactérias Gram negativas se mostraram mais comuns nos pacientes ambulatoriais enquanto que, nos internados as bactérias Gram positivas apresentaram maior incidência e a neutropenia foi mais frequente nesses pacientes (Hakim, 2020). Em um dos estudos, foi avaliado a incidência de microrganismos Gram positivos e fungos nas ICS e as bactérias Gram positivas foram as mais prevalentes (*Staphylococcus aureus*) seguido dos fungos (*Candida albicans*)

agente etiológico das ICS foi a *Pseudomonas aeruginosa* (Kim, 2017 and Averbuch, 2017). Um estudo que investigou os fatores de risco para ICS por *Bacillus spp.* identificou a malignidade hematológica e os pacientes que receberam células hematopoiéticas como os principais fatores de risco. A presença de neutropenia não foi considerada um fator de risco para a bacteremia (Shulman, 2019). Um dos estudos avaliou as bactérias Gram negativas, subdividindo em não fermentadoras e enterobactérias sendo a *Escherichia coli* a mais comum, das não fermentadoras, o *Acinetobacter baumannii* (Kamel, 2018).

DISCUSSÃO

A identificação da prevalência dos microrganismos nas culturas de infecções de pacientes pediátricos e neutropênicos é essencial para o início precoce da antibioticoterapia adequada, evitando

complicações (Freifeld, 2011 and Michaels, 2017). A população estudada nesta RI tinha como patologia de base uma doença oncológica, variando seus subtipos. Dentre eles, sete estudos avaliaram, em conjunto, leucemia linfoblástica aguda e leucemia mieloblástica aguda (Kuo, 2017; Silva, 2020; Yao, 2017; Gülhan, 2019; Özdemir, 2016; Kumar, 2018 and Hagag, 2016), sendo os microrganismos mais prevalentes, a *Candida spp.* (Silva, 2020; Gülhan, 2019 and Kumar, 2018), seguido dos microrganismos Gram negativos^{12, 18, 35} e Gram positivos (Özdemir, 2016). Comparando os resultados encontrados nesta RI com o *guideline* da *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, publicado em 2011, nota-se que a única divergência epidemiológica relatada é que, no *guideline*, as bactérias mais incidentes foram as Gram positivas e nesta RI foram as Gram negativas. Quanto aos microrganismos mais comuns, houve semelhança nos resultados destacando-se o *Staphylococcus coagulase negativa*, a *Escherichia coli* e espécies de *Candida*³. Nesse sentido, a antibioticoterapia proposta no *guideline* da IDSA (Cefepime, Meropenem ou Piperacilina-tazobactam), por possuírem amplo espectro³, permanecem eficazes contra os microrganismos identificados nesta RI. O *guideline* da *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, publicado em 2010, demonstrou que até 70% das hemoculturas realizadas em pacientes neutropênicos febris são representadas por microrganismos Gram positivos. Além disso, apresentou números crescentes de infecções com cepas de *Candida* resistente ao fluconazol (*Candida krusei* e *Candida glabrata*)³⁷. As informações contidas no *guideline* divergem dos resultados desta RI, na qual as principais bactérias relatadas foram Gram negativas, sendo a *Escherichia coli* a mais comum. Em relação a antibioticoterapia recomendada pela ESMO, a monoterapia com β -lactâmico antipseudomonas, uma cefalosporina de quarta geração ou carbapenêmico e a antibioticoterapia combinada demonstraram eficácia equivalente em pacientes neutropênicos febris. Nos pacientes que apresentaram neutropenia prolongada, a associação entre β -lactâmico e aminoglicosídeo se mostrou mais eficaz³⁷. Dessa forma, as duas modalidades de terapia empírica encontradas no *guideline*, vão ao encontro da terapia empírica eficaz para os microrganismos mais relevantes encontrados nos resultados dessa RI. As informações supracitadas corroboram a Diretriz para Manejo Inicial de Neutropenia Febril após Quimioterapia, em Crianças e Adolescentes com Câncer, da Sociedade Brasileira de Pediatria, de 2018, a qual recomenda como terapia empírica inicial o uso, em monoterapia, de uma cefalosporina de quarta geração, ou um carbapenêmico. As cefalosporinas de quarta geração são efetivas contra agentes Gram positivos e Gram negativos, incluindo a *Pseudomonas aeruginosa*, enquanto os carbapenêmicos incluem as bactérias Gram positivas, Gram negativas e anaeróbicas³⁸. Da mesma maneira, ambas as classes de antibióticos sugeridas nessa diretriz são efetivas contra os microrganismos encontrados neste estudo. Assim, tendo como base os agentes mais comumente envolvidos nas ICS da população estudada por esta RI, fica evidente que a terapia antimicrobiana proposta pelos referidos *guidelines*, apesar de terem sido publicados há mais de uma década, permanece adequada.

CONCLUSÃO

Neste estudo houve prevalência de microrganismos Gram negativos em ICS de pacientes pediátricos oncológicos que apresentaram neutropenia febril. É importante ressaltar a necessidade da realização de um diagnóstico preciso para a introdução precoce de antibióticos eficazes para os microrganismos mais prevalentes. Dessa forma, espera-se um melhor prognóstico com redução de mortalidade. Os *guidelines* e diretrizes atualmente usados para o tratamento empírico e manejo de pacientes com neutropenia febril, trazem antibiótico cujo espectro de ação abrange os microrganismos mais incidentes em ICS, segundo esta RI.

REFERÊNCIAS

Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres—leukaemia and relapsed malignancies

are independent risk factors. *European Journal of Pediatrics*. 2015;174(5):675–86.

- Averbuch D, Avaky C, Harit M, et al. Non-fermentative Gram-negative rods bacteremia in children with cancer: a 14-year single-center experience. *Infection*. 2017;45(3):327-34.
- Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E. Princípios do Tratamento. In Kliegman RM. Nelson Tratado de Pediatria. 20 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.2426-36 p.
- Cesaro S, Tridello G, Castagnola E, et al. Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients. *European Journal Haematology*. 2017;99(3):240-8.
- Das A, Trehan A, Bansal D. Risk Factors for microbiologically-documented infections, mortality and prolonged hospital stay in children with febrile neutropenia. *Indian Pediatrics*. 2018; 55(10):859-64.
- Delebarrea M, Dessein R, Lagrée M, et al. Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor. *Journal of Infection*. 2019; 79(2):95-100.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Infectious Diseases Society of America guidelines*. 2011; 52(4):56-93.
- Fuentes L, Flores M, Iglesias A, et al. Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2018; 35(2):272-8.
- Galvão CM, Mendes KDS, Silveira RCdCP. Revisão Integrativa: método de revisão para sintetizar as evidências disponíveis na literatura. 4 ed. São Paulo: Iátrica; 2010.105-126 p.
- Gülhan B, Kanık-Yüksek S, Özkaya-Parlakay A, et al. Invasive fungal infection in children with hematological malignancy. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2019; 61(2):159-65.
- Gupta M, Kini PG, Bhat R, et al. Interleukin-6 versus C-reactive protein as markers for early detection of bacteremia in febrile neutropenia in pediatric population. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2020; 41(5):702-6.
- Haagedoorn EML, Oldhoff J, Bender W, et al. Oncologia básica para profissionais de saúde. *Associação Paulista de Medicina*; 2000. 401p.
- Haeusler GM, Lourenco RDA, Clark H, et al. Diagnostic yield of initial and consecutive blood cultures in children with cancer and febrile neutropenia. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020; 20(20):1-6.
- Hagag A, Hassan S, Elgamasy M, et al. Study of common bacterial and fungal pathogens in children with hematological malignancies during febrile neutropenia: single center egyptian study. *Infectious Disorders- Drug Targets*. 2016;16(1):54-62.
- Hakim H, Billett AL, Xu J, et al. (2020). Mucosal barrier injury-associated bloodstream infections in pediatric oncology patients. *Pediatric Blood & Cancer*, <https://doi.org/10.1002/pbc.28234>.
- Janssens KP, Valette COS, Silva ARAd, et al. Evaluation of risk stratification strategies in pediatric patients with febrile neutropenia. *Jornal de Pediatria*. 2021; 97(23):302-8.
- Kamel N, El-tayeb W, El-Ansary MR, et al. (2018). Phenotypic screening and molecular characterization of carbapenemase producing Gram-negative bacilli recovered from febrile neutropenic pediatric cancer patients in Egypt. *Plos One Collection*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202119>.
- Kara S, Tezer H, Polat M, et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019; 49(4):1198-205.
- Kim HS, Park BK, Kim Sk, et al. (2017). Clinical characteristics and outcomes of pseudomonas aeruginosa bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2597-0>.
- Kumar J, Singh A, Seth R, et al. Prevalence and predictors of invasive fungal infections in children with persistent febrile neutropenia treated for acute leukemia – a prospective study. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2018; 85(12):1090-5.

- Kuo FC, Wang SM, Shen CF, et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: emphasis on gram-negative bacteria infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017; 50(4):507-13.
- Lin GL, Chang HH, Lu CY, et al. Clinical characteristics and outcome of invasive fungal infections in pediatric acute myeloid leukemia patients in a medical center in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2018;51(2):251-59.
- Mendes KDS, Silveira RCdCP, Galvão CM. Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enfermagem*. 2008;17(4):758-64.
- Michaels MG, Green M. Infecções em indivíduos imunocomprometidos. In Kliegman RM. Nelson Tratado de Pediatria. 20 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.1287-94 p.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(4):264-9.
- Mvaloa T, Eley B, Bamford C, et al. Bloodstream infections in oncology patients at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, from 2012 to 2014. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;77(2018):40-7.
- Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010;21(5):252-6.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
- Özdemir ZC, Koç A, Ayçiçek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2016;58(1):47-53.
- Rezaee M, Abdinia B, Delpak A, et al. (2017). The microbiologic pattern in pediatric cancer patients with febrile neutropenia and bacteremia: a referral hospital-based study in northwest of Iran. *IranianJournalofPediatrics*, <https://doi.org/10.5812/ijp.9452>.
- Shulman DS, Mehrotra P, Blonquist TM, et al. (2019). A single institutional review of pediatric *Bacillus* spp. bloodstream infections demonstrates increased incidence among children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, <https://doi.org/10.1002/pbc.27568>.
- Silva AMPdSd, Moraes-Pinto MIId, Pignati LT, et al. *Candida* spp bloodstream infections in a Latin American pediatric oncology reference center: epidemiology and associated factors. *Mycoses diagnosis therapy and prophylaxis of fungal disease*. 2020;63(8):812-22.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Diretrizes para o manejo inicial da neutropenia febril, após quimioterapia, em crianças e adolescentes com câncer. Departamento científico de oncologia. 2018;(2).
- Suttitossatam I, Satayasai W, Sinlapamongkolkul P, et al. Predictors of severe adverse outcomes in febrile neutropenia of pediatric oncology patients at a single institute in Thailand. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;37(7):561-72.
- Tang YJ, Su Y, Cao Q, et al. Microbiologically documented bloodstream infection in children with malignancies: a single-center experience. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;42(7):558-62.
- Ursi ES, Galvão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Revista Latino-americana de Enfermagem*. 2006;14(1):124-31.
- Whittle SB, Williamson KC, Russell HV. Incidence and risk factors of bacterial and fungal infection during induction chemotherapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2017;34(5):331-42.
- Yao J, Li N, Jiang J. Clinical characteristics of bloodstream infections in pediatric acute leukemia: a single-center experience with 231 patients. *Chinese Medical Journal*. 2017;130(17):2076-81.
