

# Pediatria - Neutropenia febril

## Todas Áreas

### Objetivos:

Neutropenia febril (NF) é uma das complicações mais frequentes e de maior morbidade e mortalidade no paciente oncológico. Sabe-se que pelo menos 80% dos pacientes com neoplasias hematológicas e 10 a 50% daqueles com tumores sólidos terão pelo menos um episódio de neutropenia febril durante seu tratamento oncológico. Em 40 a 70% dos episódios de NF são febre de origem indeterminada (FOI). As infecções clínicas e/ou microbiologicamente documentadas ocorrem em 20%-35% dos episódios de febre, sendo os principais sítios pulmão, pele e trato gastrointestinal. Episódios de bacteremia ocorrem em apenas 10%-25% das vezes.

A NF é definida pela presença de febre associada à neutropenia, caracterizada pela contagem de neutrófilos menor ou igual a 500 céls/mm<sup>3</sup> ou menor ou igual a 1000 céls/mm<sup>3</sup> com previsão de queda nas próximas 48 h. Em relação à definição de febre, no HCFMRP-USP, consideramos febre como temperatura axilar maior ou igual 37,5 °C

Além de NF, outras definições também serão utilizadas nesse documento:

- (a) Neutropenia grave: neutrófilo menor ou igual a 500 céls/mm<sup>3</sup>;
- (b) 2. Neutropenia profunda: neutrófilo menor ou igual a 100 céls/mm<sup>3</sup>;
- (c) 3. Neutropenia prolongada: neutrófilo menor ou igual a 500 céls/mm<sup>3</sup> > 7 dias.

Observação: Na presença de neutropenia profunda acima de 7 dias, as infecções documentadas ocorrem em mais de 65% dos episódios de NF, chegando a 100% dos casos em quando a duração é maior de 21 dias.

Outro conceito importante é o de neutropenia funcional, caracterizada pelo defeito qualitativo da função dos neutrófilos, mesmo que a contagem seja normal, observado em algumas neoplasias hematológicas.

**Data da última alteração:** sexta, 04 de outubro de 2024

**Data de validade da versão:** domingo, 04 de outubro de 2026

### Autores e Afiliação:

Autores e afiliação: Gabriela M. Altizani - Médica assistente da enfermagem de pediatria do HCFMRP-USP

Daniela Paz Leal Médica assistente da oncologia pediátrica do HCFMRP-USP

Elvis T. Valera - Chefe da divisão de Oncologia pediátrica do HCFMRP-USP

Lécio Rodrigues Ferreira - Médico Assistente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCFMRP-USP

Revisado por Daniela Paz Leal

Data da última atualização: Agosto/2024

### Definição / Quadro Clínico:

Neutropenia febril (NF) é uma das complicações mais frequentes e de maior morbidade e mortalidade no paciente oncológico. Sabe-se que pelo menos 80% dos pacientes com neoplasias hematológicas e 10 a 50% daqueles com tumores sólidos terão pelo menos um episódio de neutropenia febril durante seu tratamento oncológico. Em 40 a 70% dos episódios de NF são febre de origem indeterminada (FOI). As infecções clínicas e/ou microbiologicamente documentadas ocorrem em 20%-35% dos episódios de febre, sendo

os principais sítios pulmão, pele e trato gastrointestinal. Episódios de bacteremia ocorrem em apenas 10%-25% das vezes.

A NF é definida pela presença de febre associada à neutropenia, caracterizada pela contagem de neutrófilos menor ou igual a 500 céls/mm<sup>3</sup> ou menor ou igual a 1000 céls/mm<sup>3</sup> com previsão de queda nas próximas 48 h. Em relação à definição de febre, no HCFMRP-USP, consideramos febre como temperatura axilar maior ou igual 37,8 °C ou maior ou igual a 37,5 °C mantida por uma hora ou mais.

Além de NF, outras definições também serão utilizadas nesse documento:

- (a) Neutropenia grave: neutrófilo menor ou igual a 500 céls/mm<sup>3</sup>;
- (b) 2. Neutropenia profunda: neutrófilo menor ou igual a 100 céls/mm<sup>3</sup>;
- (c) 3. Neutropenia prolongada: neutrófilo menor ou igual a 500 céls/mm<sup>3</sup> > 7 dias.

Observação: Na presença de neutropenia profunda acima de 7 dias, as infecções documentadas ocorrem em mais de 65% dos episódios de NF, chegando a 100% dos casos em quando a duração é maior de 21 dias.

Outro conceito importante é o de neutropenia funcional, caracterizada pelo defeito qualitativo da função dos neutrófilos, mesmo que a contagem seja normal, observado em algumas neoplasias hematológicas.

### **Diagnóstico:**

**AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL (REGISTRAR AS INFORMAÇÕES NO PRONTUÁRIO DO PACIENTE):**

- Horário de início e duração da febre;
- Como foi aferida a febre (termômetro? empírico?)
- Sintomas associados de qualquer natureza (a presença de dor, mesmo que pouco intensa, ou sinais inflamatórios discretos, devem ser valorizados). **LEMBREM-SE: O PACIENTE ESTÁ NEUTROPÊNICO!!!**; Não esquecer de avaliar períneo, região periungueal, sítios de inserção/saída de cateteres, orofaringe e região periodontal.
- Presença de cateter venoso central (CVC), data e sítio de inserção, tipo de CVC (curta permanência, longa permanência - semi ou totalmente implantável);
- Procedimentos invasivos realizados (tipo e data da realização);
- A data e o tipo de QT recebida (Esta informação pode prever a duração da neutropenia e identifica fatores de risco para mucosite);
- Uso de profilaxia anti-infecciosa (antibiótico, antiviral ou antifúngico);
- Histórico de internação recente (checar culturas prévias disponíveis no sistema ATHOS e uso prévio de antimicrobiano, especialmente nos últimos 30 dias);
- Exame físico detalhado em busca do possível foco infeccioso;

### **Exames Complementares:**

- Hemograma completo
  - Hemoculturas
  - Pelo menos DUAS amostras de sangue periférico:
    - Se o paciente tiver CVC, colher simultaneamente 1 amostra de sangue periférico e uma amostra de cada via do cateter (é essencial que o volume de sangue seja o mesmo em todas as amostras);
    - Se o paciente não tiver CVC colher consecutivamente 2 amostras de sangue periférico de punções diferentes;
- O volume de sangue de cada amostra de acordo com o peso do paciente:
- 1ml para crianças de 3-5 kg; 3 ml para as de 5-13 kg;

- 5 ml para as de 13-35 kg e 8 ml para crianças acima de 35 kg;
- Se persistência de febre apesar da antibioticoterapia empírica, colher mais duas amostras em 48-72 horas após início da antibioticoterapia.
- Culturas de outros locais suspeitos (ex: coprocultura, secreção peri-cateter...)
- Uréia, Creatinina, Eletrólitos, glicemia, transaminases (TGP e TGO) e bilirrubina
- Se sinais ou sintomas respiratórios:
  - Radiografia de Tórax;
  - Painel viral (se epidemiologia sugestiva): VSR; influenza e SARS-COV-2;
- Se instabilidade hemodinâmica e/ou sepse, acrescentar:
  - Gasometria arterial, lactato, albumina, TP, TTPa, fibrinogênio, eletrólitos;

### **Tratamento:**

#### **ANTIBIOTICOTERAPIA INICIAL:**

O racional para a escolha do antimicrobiano no tratamento empírico da neutropenia febril se baseia na cobertura dos patógenos mais frequentemente associados às infecções nos pacientes com NF. Sendo assim, é necessário a cobertura empírica de *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactérias, incluindo bacilos gram negativos e cocos gram positivos, inclusive *Streptococcus* sp.

A monoterapia com cefepime vem sendo a recomendação mais frequente nos guidelines para o tratamento inicial da neutropenia febril, e é também a deste documento. Como alternativa ao cefepime, recomendamos o uso de piperacilina-tazobactam, uma opção interessante nos episódios de NF de foco abdominal. Outra alternativa ao uso de cefepime é a associação de ceftazidima + oxacilina. O uso desta associação deve ser considerado nos casos de toxicidade ao cefepime ou outra situação excepcional. Nos pacientes alérgicos à penicilina geralmente toleram bem as cefalosporinas, mas caso trate-se de hipersensibilidade tipo I à penicilina (urticária, angioedema, anafilaxia e etc) a opção sugerida é ciprofloxacina + amicacina.

#### **COBERTURA PARA BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS**

Recomendamos o uso de vancomicina ou teicoplanina (pacientes alérgicos ou nefrotoxicidade à vancomicina), nas seguintes situações:

- a. Suspeita de infecção relacionada a cateter (ocorrência de calafrios ou tremores durante a infusão no cateter, presença de hiperemia ou secreção purulenta no sítio de inserção ou saída do cateter).
- b. Instabilidade Hemodinâmica ou outra evidência de sepse grave.
- c. Hemocultura mostrando crescimento de coco Gram Positivo até identificação e antibiograma do agente.
- d. Pacientes sabidamente colonizados por *S. aureus* resistente a oxacilina (MRSA)\*.
- e. Pneumonia grave ou pneumonia hospitalar.
- f. Suspeita de infecção de pele e partes moles.
- g. Mucosite grave.

\* O uso de antimicrobianos com ação anti-MRSA ou anti-VRE, como daptomicina, linezolida ou tigeciclina, devem ser discutidos com a equipe médica da CCIH/CUCA do hospital.

#### **VARIAÇÕES NO ESQUEMA ANTIMICROBIANO INICIAL:**

Se quadro diarreico ou outros sinais de infecção intestinal (enterocolite neutropênica - tífite) ou com suspeita de infecção por anaeróbios (como gengivite necrotizante ou

celulite perianal): associar Metronidazol. Antimicrobianos, como piperacilina-tazobactam e carbapenêmicos já possuem atividade contra os anaeróbios, não sendo necessário a adição do metronidazol.

Pacientes clinicamente instáveis e com uso prévio de cefepime nos últimos 30 dias: associar aminoglicosídeo até estabilização clínica ou resultado definitivo de hemoculturas. Pacientes clinicamente instáveis ou com crescimento de bacilo gram-negativo (BGN) em hemocultura e com infecção/colonização prévia BGN resistente ao cefepime: iniciar a terapia antimicrobiana com Meropenem (ou imipenem-cilastatina).

O uso de antimicrobianos com ação anti-BGN resistentes aos carbapenêmicos, como polimixina, amicacina, ceftazidima-avibactam ou tigeciclina, devem ser discutidos com a equipe médica da CCIH/CUCA do hospital.

### **Metas e Indicadores:**

- Melhorar a efetividade do tratamento do paciente com neutropenia febril
- Administração de antibioticoterapia nesse pacientes como recomendado internacionalmente
- Padronização do conceito e tratamento de crianças com neutropenia febril

### **Referências Bibliográficas Externas:**

JM KECK, MJB WINGLER et al. Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. *Ther Adv Infect Dis* 2022, Vol. 9: 1-17

KLASTERSKY et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v111-v118, 2016

LEHRNBECHER et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 35:2082-2094. © 2017 by American Society of Clinical Oncology

LEHRNBECHER et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol* 41:1774-1785. © 2023 by American Society of Clinical Oncology

L. CLÉMENT, D. HÉLÈNE, M. MAUD et al. Safety of empirical antibiotic therapy discontinuing for fever of unknown origin during high-risk neutropenia in children. *Journal of Infection* 88 (2024) 106171

L. MARTÍNEZ CAMPOS, P. PÉREZ-ALBERT, L. FERRES RAMIS et al. Consensus document on the management of febrile neutropenia in paediatric haematology and oncology patients of the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). *Anales de Pediatría (English Edition)*, Volume 98, Issue 6, 2023, Pages 446-459,

PUNNAPUZHA S, EDEMOBI PK, ELMOHEEN A. Febrile Neutropenia. [Updated 2023 Mar 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541102/>.

### **Referências Bibliográficas do Complexo HCFMRP-USP:**

COMISSÃO DE USO E CONTROLE DE ANTIMICROBIANOS.(CUCA). Manual de antimicrobianos. Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. 2012.



**Anexos:**

**Tabela 1:** MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO EM NEUTROPENIA FEBRIL

Lista dos principais medicamentos e suas respectivas doses no tratamento da neutropenia febril

ANTIBIOTICOTERAPIA							
MEDICAÇÃO	DOSE	INTERVALO (HORAS)	APRESENTAÇÃO (FRASCOS)	SOLUÇÃO COMPATÍVEL	DILUIÇÃO PARA INFUSÃO	CONCENTRAÇÃO	TEMPO
AMICACINA	15-20 mg/kg/dia (Máx 1,5 g/dia)	24/24	100 mg 250 mg 500 mg	SG5% SF0,9%	500mg em 100- 200ml	2,5-5 mg/ml Neo= 5mg/ml	30-60 min
CEFEPIMA	150 mg/kg/dia. Adultos: 2G/dose	08/08/24	1 g 2 g	SG5% SF0,9%		40mg/ml	<i>bolus</i>
CEFTAZIDIMA	Graves: 125-150 mg/kg/dia Graves: 2g/dose (Máx: 6g/dia)	08/08/24	1 g	SG5% SF0,9%		40 mg/ml	<i>bolus</i>
CEFTRIAXONA	100mg/kg/dia Adultos: 2 g/dose (Máx 4g/dia)	12/12 24/24	500 mg 1 g IM= 250 mg, 500 mg, 1 g	SG5% SF0,9%		40 mg/ml	<i>bolus</i>
CIPROFLOXACINO	1-6 anos: 30-45 mg/kg/dia 8/8h > 6anos: 10-20 mg/kg/dia 12/12h Criança Fibrose cística: 30mg/kg/dia de 8/8 h- máx 1200 mg/dia Adultos: 250 - 500 mg/dose. Graves: 400 mg/dose até de 8/8 h (Máx 800 mg/dia)	12/12/24	200 mg 400 mg	Já diluído 2 mg/ml			60 min
	<b>Via oral</b> 1-6 anos: 30-60 mg/kg/dia 8/8 h ou 12/12 h (VO) > 6anos: 10-20 mg/kg/dia 12/12h Criança Fibrose cística: 40 mg/kg/dia de 12/12 h- máx 2000 mg/dia Adultos: 250 - 500 mg/dose. F. cística 750 mg/dose 12/12 h (Máx 1500mg/dia)	12/12/24	1cp= 250 ou 500 mg				



**Tabela 2:** MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO EM NEUTROPENIA FEBRIL

Lista dos principais medicamentos e suas respectivas doses no tratamento da neutropenia febril



MEDICAÇÃO	DOSE	INTERVALO (HORAS)	APRESENTAÇÃO (FRASCOS)	SOLUÇÃO COMPATÍVEL	DILUIÇÃO PARA INFUSÃO	CONCENTRAÇÃO	TEMPO
CLARITROMICINA	15mg/kg/dia Adultos: 250 mg 500 mg/dose (Máx 1 g/dia EV ou VO)	12/12/24	1 fr= 500 mg ou 1 g 5ml= 125 ou 250 mg 1cp= 250 ou 500 mg	SG5% SF0,9%	500 ml em 250 ml	2 mg/ml	60 min
CLINDAMICINA	15-30 mg/kg/dia Graves: 30-40 mg/kg/dia Adultos: 300-400 mg/dose Graves: 450-600 mg/dose (Máx 2700 mg/dia EV)	8/8 ou 6/6	300 mg 600 mg 900 mg	SG5% SF0,9%	300 mg em 50 ml 600 mg em 50 ml 900 mg em 50-100 ml	6-12 mg/ml máx 18 mg/ml Neo=6 mg/ml	20-30 min. Não ultrapassar 30 mg/min
	<b>Via oral</b> 15-30 mg/kg/dia Adultos: 150-450 mg/dose (Máx 1800 mg/dia VO)	06/06/24*	1 cp= 300 mg				
GENTAMICINA	Infec. graves: 5-7 mg/kg/dia Adulto: 15-30 mg/kg/dia Máx 240mg/dia	24/24*	20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg, 240 mg, 280 mg	SG5% SF0,9%	1 fr em 100-200ml	1 mg/ml	30-60 min
LEVOFLOXACINO	Ped: ? Adulto: ITU 250 mg/dose Outras infecções: 500mg/dose	24/24	250 mg 500 mg	Já diluído 5 mg/ml			60-90 min
LINEZOLIDA	<12 anos: 30 mg/kg/dia >12 ano: 20 mg/kg/dia Adultos: 600mg/dose (Máx: 1,2g /dia)	<12a: 8/8 >12a: 12/12	600mg	Já diluído 2 mg/ml			30-120 min. Proteger da luz
MEROPENEM	120 mg/kg/dia. Adultos: 2 g/dose. (Máx 6 g/dia)	08/08/24	500 mg 1 g	SG5% SF0,9%	Diluir em 200 ml	50 mg/ml Neo: 6 mg/ml	3 horas
METRONIDAZOL	30 mg/kg/dia de 6/6 h. Adultos: 500 mg/dose 8/8 h. (Máx 4 g/dia)	6/6 ou 8/8	500 mg	Já diluído 2 mg/ml			20 min Neo: 60 min proteger da luz
OXACILINA	150 - 200mg/kg/dia Adultos: 4 - 12 g/dia (Máx 12g/dia)	6/6 graves até 4/4	500mg	SG5% SF0,9%	1 fr em 50-100ml	40mg/ml	15-30 min

**Tabela 3:** MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO EM NEUTROPENIA FEBRIL  
Lista dos principais medicamentos e suas respectivas doses no tratamento da neutropenia febril

MEDICAÇÃO	DOSE	INTERVALO (HORAS)	APRESENTAÇÃO (FRASCOS)	SOLUÇÃO COMPATÍVEL	DILUIÇÃO PARA INFUSÃO	CONCENTRAÇÃO	TEMPO
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	Neutropenia febril: 240 mg/kg/dia de 8/8 h Pseudomonas: 300-400 mg/kg/dia Adultos: 2,25 - 4,5 g/dose (Máx 16 g/dia)	6/6 8/8	2,25 g (2 g Pip + 250 mg Taz) 4,5 g (4 g Pip + 500 mg Taz)	SG5% SF0,9%	1 fr em 50-150ml	200mg/ml Neo: 20 mg/ml	20-30 min
POLIMIXINA B	<2anos: 15.000-45.000 UI/kg/dia. Adultos: 15.000-25.000 UI/kg/dia (Máx 2 milhões/UI/dia) OBS: 1 mg = 1.000UI	12/12 ou infusão contínua	500.000 UI	SG5%	1 fr em 300-500ml	1000 UI/ml Máx 1666 UI/ml	60-90 min
TEICOPLANINA	10 mg/kg/dose de 12/12 h nas 3 primeiras doses e 10 mg/kg/dose 1 vez ao dia Adultos: 6 mg/kg/dose (máx 400 mg) de 12/12 h nas 3 primeiras doses e 6 mg/kg/dose 1 vez ao dia	12/12 nas 3 primeiras doses e depois 24/24	200 mg 400 mg	SG5% SF0,9%	1 fr em 100ml	Neo: 2 mg/ml	30 min
VANCOMICINA	40 mg/kg/dia (máx 2g/dia) Meningite e endocardite por S. aureus: 60 mg/kg/dia Adultos: 1g/dose de 12/12h ou 500 mg/dose de 6/6 h	6/6 ou 12/12	500 mg	SG5% SF0,9%	500mg em 100ml 1g em 200ml	≤5mg/ml	60 min. Máx 10 mg/min

**Tabela 4:** MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO EM NEUTROPENIA FEBRIL

Lista dos principais medicamentos e suas respectivas doses no tratamento da neutropenia febril

Sempre que possível administrar os **Aminoglicosídeos\*** em Dose única Diária (DUD), pois:

- A eficácia é maior pois os AG tem atividade concentração dependente
- Previne o surgimento de resistência adaptativa
- Menor toxicidade (o intervalo livre de droga reduz o acúmulo da medicação no rim e no ouvido interno)
- Situações onde não se recomenda o uso de Aminoglicosídeos em Dose Única Diária:
- Clearance de Creatinina < 20 ml/min
- Função renal instável
- Insuficiência renal moderada a grave e diálise
- Uso de AG para sinergismo (endocardite por Enterococo ou S.viridans)
- Condições que alteram farmacocinética:
- Queimadura >20% SCT
- Gestantes
- Lactantes
- Ascite ou outro terceiro espaço significativo

### Fluxograma 1: FLUXOGRAMA PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM NEUTROPENIA FEBRIL

Roteiro para escolha da antibioticoterapia relacionada ao quadro clínico. MDR= "multi-drug-resistance". BGN= bactéria gram-positiva. GGP= Ge

