

# Etiologia das infecções em crianças com neutropenia febril pós-quimioterapia

Etiology of infections in children with chemotherapy-associated febrile neutropenia

Paula Andrade Alvarez<sup>1</sup>, Eitan Naaman Berezin<sup>2</sup>, Marcelo Jenné Mimica<sup>3</sup>

## Resumo

*Pacientes em tratamento de câncer são frequentemente submetidos a diversas sessões de quimioterapia, que levam a períodos transitórios de imunossupressão medular. A neutropenia torna os pacientes muito mais susceptíveis a quadros infecciosos potencialmente graves, que são a principal causa de morbidade e mortalidade nesta população. Neste artigo, as principais mudanças recentes no padrão etiológico das infecções em crianças neutropênicas febris são discutidas.*

**Descritores:** Neutropenia, Febre, Quimioterapia, Infecção, Criança

## Abstract

*Chemotherapy is an important part of the therapeutic interventions for cancer. However, it is associated with a significant increase in the risk of potentially severe infections, mainly due to neutropenia. In this article we discuss the recent changes in the etiological pattern of infections in children with febrile neutropenia.*

**Keywords:** Neutropenia, Drug therapy, Infection/etiology, Fever, Child

## Introdução

Pacientes em tratamento de câncer são frequen-

temente submetidos a diversas sessões de quimioterapia, que levam a períodos transitórios de imunossupressão medular, iniciados entre o 10º e 14º dias após o tratamento, e caracterizados pela presença de anemia, plaquetopenia e leucopenia - que se dá às custas principalmente da queda importante do número de neutrófilos, as primeiras células a responder a processos inflamatórios e infecciosos. É a neutropenia, especialmente quando prolongada - o que ocorre após certos quimioterápicos, que torna os pacientes muito mais susceptíveis a quadros infecciosos. E são os quadros infecciosos que são a principal causa de morbidade e mortalidade nesta população<sup>(1-4)</sup>.

A neutropenia é classificada em graus de acordo com o número absoluto de neutrófilos: leve, com número de neutrófilos entre 1.000 e 1.500/mm<sup>3</sup>; moderada, com número de neutrófilos entre 500 e 1.000/mm<sup>3</sup>; e grave, com número de neutrófilos abaixo de 500/mm<sup>3</sup>. Considera-se o paciente neutropênico com risco aumentado de desenvolver quadros infecciosos invasivos quando apresenta neutropenia grave ou neutropenia moderada, porém com previsão de piora nos próximos dois dias, devido ao período pós quimioterapia em que o paciente se encontra<sup>(1-4)</sup>.

Cerca de um terço dos pacientes em tratamento oncológico que desenvolvem neutropenia apresentam um quadro febril, caracterizando a síndrome conhecida por neutropenia febril<sup>(5)</sup>. Como as infecções invasivas são as principais responsáveis pela má evolução e óbito destes pacientes, o quadro de neutropenia febril é considerado uma emergência pediátrica e oncológica, determinando necessidade de diagnóstico e tratamento precoces e adequados<sup>(6,7)</sup>.

## Principais agentes etiológicos

Os principais agentes causadores de infecção invasiva nestes pacientes são as bactérias e os fungos, com uma positividade em hemoculturas variando de 20 a 35%, de acordo com a literatura mundial<sup>(8-10)</sup>.

Até a década de 90 as enterobactérias e as bactérias não fermentadoras eram as mais frequentes, porém a partir daí notou-se, em algumas instituições do mundo, um aumento das infecções invasivas por agentes

1. Médica Assistente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Departamento de Pediatria e Puericultura

2. Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Pediatria

3. Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Ciências Patológicas e Médico da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Departamento de Pediatria - Setor de Infectologia Pediátrica

**Trabalho realizado:** Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Pediatria

**Endereço para correspondência:** Marcelo Jenné Mimica. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Ciências Patológicas. Rua Dr. Cesário Mota Jr, 61 - 112 - Vila Buarque, 01221-020 - São Paulo - SP - Brasil. E-mail: mjmmimica@hotmail.com

de Gram-positivos, principalmente *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase-negativo*. Este fato foi atribuído ao maior uso de catéteres vasculares de longa permanência, ao uso rotineiro de antibioterapia profilática e ao acometimento importante de mucosas nos tratamentos quimioterápicos, o que facilita a translocação bacteriana<sup>(3,11)</sup>. Em alguns países em desenvolvimento, porém, os principais agentes etiológicos ainda são os Gram-negativos<sup>(12,13)</sup>.

Em relação às infecções fúngicas, elas costumam ocorrer após uso de antibióticos de amplo espectro por longos períodos, sendo secundárias a neutropenia significativa e prolongada. Raramente são causa primária de quadro infeccioso nestes pacientes<sup>(14)</sup>. Os fungos mais encontrados em infecções invasivas nesta população específica são a *Candida* spp. e o *Aspergillus* spp., sendo que infecção por *Aspergillus* geralmente ocorre após imunossupressão grave e prolongada<sup>(14)</sup>.

Até a década de 90, cerca de metade dos pacientes neutropênicos febris permanecia sem diagnóstico infeccioso. Iniciou-se, então, uma série de estudos que visavam determinar se as infecções respiratórias virais eram relevantes também nestes pacientes, já que são as principais responsáveis por quadros febris em crianças sem doenças de base<sup>(13)</sup>. Estes estudos evidenciaram a presença de vírus respiratórios em secreção de via aérea superior em cerca de um terço dos pacientes, com taxas variando entre 11 a 76%, sendo os vírus mais encontrados o vírus sincicial respiratório (VSR), o rinovírus, o adenovírus, o influenza e o parainfluenza<sup>(16-23)</sup>. Este dado é semelhante à etiologia das infecções respiratórias virais em crianças previamente hígdas<sup>(15)</sup>.

O advento de novas técnicas diagnósticas, como a reação em cadeia da polimerase (RCP) utilizadas para o diagnóstico de infecções respiratórias causadas por vírus, permitiu diagnósticos mais precoces, identificação de novos vírus (entre eles o bocavírus, metapneumovírus e coronavírus) e a percepção de outros aspectos dessas infecções, como a codeteção viral, em que a capacidade de produzir doença desses agentes ainda não esta bem definida<sup>(16,21,24)</sup>.

Estudos ainda mostraram que alguns vírus respiratórios, principalmente o rinovírus e coronavírus, podem ser identificados em pacientes assintomáticos, o que coloca em cheque e idéia de que vírus respiratórios sempre causam doença<sup>(25,26)</sup>.

Outra questão atual é o estudo da coinfeção de vírus e bactérias e sua repercussão nessa população. Estudos que pesquisaram infecções pneumocócicas invasivas em crianças previamente hígdas, como o de Peltola et al<sup>(27)</sup>, conseguiram relacionar quadros mais graves à presença de vírus respiratórios em vias aéreas superiores. Não há estudos semelhantes, na população neutropênica febril. porém há estudos avaliando a codeteção de vírus e bactérias (identificação de vírus e

bactérias em um mesmo paciente, não necessariamente infectando o mesmo sítio; por exemplo, um paciente com uma hemocultura positiva para *Klebsiella* sp. e um coronavírus isolado em aspirado de nasofaringe). Um estudo realizado por Torres et al no Chile em 2012 comparou a evolução de pacientes com codeteção bacteriana-viral, e de pacientes que apresentaram infecção puramente viral ou puramente bacteriana. Este estudo mostrou que não há pior prognóstico no caso da co-deteção bacteriana-viral<sup>(23)</sup>.

O tratamento da neutropenia febril classicamente inclui a internação, investigação diagnóstica extensiva e administração de antibióticos de amplo espectro baseada na flora existente no serviço onde o paciente faz acompanhamento. Atualmente, porém, alguns estudos conseguiram identificar certos fatores de risco para doença bacteriana invasiva, o que tornaria possível o tratamento ambulatorial de pacientes considerados de baixo risco<sup>(28-36)</sup>. Ainda não há consenso mundial sobre os fatores de risco, mas na América Latina, um estudo grande realizado por Santolaya et al. em 2001 mostrou que a presença de PCR > ou igual a 9,0, plaquetopenia < ou igual a 50.000/mm<sup>3</sup>, presença de hipotensão na admissão, recidiva de doença e realização de quimioterapia há menos de 7 dias são fatores de risco para desenvolvimento de infecção bacteriana invasiva. Esses critérios vêm sendo utilizados em alguns serviços ao redor do mundo com bons resultados.

## Conclusões

A neutropenia pós-quimioterapia está associada a infecções potencialmente graves em pacientes com câncer. Alterações na etiologia dessas infecções incluem mudanças no padrão Gram-positivos vs. Gram-negativos, aumento das infecções fúngicas, assim como na identificação de diferentes vírus nessa população, principalmente graças ao uso das técnicas de biologia molecular. O reconhecimento dessas tendências, através de estudos de etiologia infecciosa e resistência bacteriana realizados em cada serviço oncológico, é vital para o estabelecimento de medidas preventivas – visando diminuir as infecções e a resistência bacteriana - e terapêuticas – determinando o melhor tratamento para a sua população.

## Referências bibliográficas

1. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. Clin Infect Dis. 2005; 40:S240-5.
2. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2007; 45:1296-304.
3. Hakim H, Flynn P, Knapp K, Srivastava D, Gaur A. Etiology and

- clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31:623-9.
4. Dubos F, Delebarre M, Martinot A. Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2012; 19:39-43.
  5. Patrick CC, Zilbermann JL. Opportunistic infections in hematopoietic stem cell transplantation. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds.). *Textbook of pediatric infectious diseases.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. v.1 p. 982-91.
  6. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:7958-66.
  7. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol.* 2001; 19:3415-21.
  8. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R et al. Consenso: Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infectol.* 2005; 22:S79-S113.
  9. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:1144-5.
  10. Solís Y, Alvarez AM, Fuentes D, de la Barra D, Avilés CL, Becker A, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales en Santiago, Chile, período 2004-2009. *Rev Chil Infectol.* 2012; 29:156-62.
  11. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:S25-31.
  12. Yilmaz S, Oren H, Demircioglu F, Irken G. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BMF protocols. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 25:195-204.
  13. Ke ZY, Xu L, Zhang TT, Mo YL, Huang LB, Zhang XZ et al. A prospective study of febrile episodes in inpatient children on chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29:968-70.
  14. Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, Livadiotti S, Tucci F, Zanazzo G et al. Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter study. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25:634-9.
  15. Doan QH, Kissoon N, Dobson S, Whitehouse S, Cochrane D, Schmidt B et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr.* 2009; 154:91-5.
  16. Koskenvuo M, Möttönen M, Rahiala J, Saarinen-Pihkala UM, Riikonen P, Waris M, et al. Respiratory viral infections in children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27:974-80.
  17. Saavedra-Lozano J, Garrido C, Catalán P, González F. Niños con cáncer e infección viral respiratoria: epidemiología, diagnóstico y posibles tratamientos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29:40-51.
  18. Täger FM, Zolezzi RP, Folatre BI, Navarrete CM, Rojas R. Infecciones por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: estudio prospectivo. *Rev Chil Infect.* 2006; 23:118-23.
  19. Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T, Salmi TT. Respiratory virus infections during anticancer treatment in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14:690-4.
  20. Möttönen M, Uhari M, Lanning M, Tuokko H. Prospective controlled survey of viral infections in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Cancer.* 1995; 75:1712-7.
  21. Christensen MS, Nielsen LP, Hasle H. Few but severe viral infections in children with cancer: a prospective RT-PCR and PCR-based 12-month study. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 45:945-51.
  22. Bredius RGM, Templeton KE, Scheltinga SA, Claas EC, Kroes AC, Vossen JM. Prospective study of respiratory viral infections in pediatric hemopoietic stem cell transplantation patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:518-22.
  23. Torres JP, Labraña Y, Ibañez C, Kasaneva P, Farfán MJ, De la Maza V et al. Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31:889-93.
  24. Murali S, Langston AA, Nolte FS, Banks G, Martin R, Caliendo AM. Detection of respiratory viruses with a multiplex polymerase chain reaction assay (MultiCode-PLx Respiratory Virus Panel) in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2009; 50:619-24.
  25. Darbisch-Ruthe M, Volmmer T, Adams O, Knabbe C, Dreier J. Comparison of three multiplex PCR assays for the detection of respiratory viral infections: evaluation of xTAG respiratory virus panel fast assay, RespiFinder 19 assay and RespiFinder SMART 22 assay. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:163.
  26. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the “cold war” has not ended. *Clin Infect Dis.* 2000; 31:590-6.
  27. Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O, Jartti T, Hovi T, Kilpi T, et al. Temporal association between rhinovirus circulation in the community and invasive pneumococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30:456-61.
  28. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012; 30:4427-38.
  29. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:533-40.
  30. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Bretfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol.* 1996; 14:919-24.
  31. Klaasen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol.* 2000; 18:1012-9.
  32. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer.* 2001; 92:909-13.
  33. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:61-7.
  34. Hakim H, Flynn PA, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29:53-9.
  35. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2008-14.
  36. Agyeman P, Aebi C, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(7):e114-9.
  37. Petrili AS, Carneiro Junior JL, Cypriano M, Angel A, Toledo S. Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer na criança e no adulto. *Rev Bras Cancerol.* 1997; 43:191-203.
  38. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis.* 1999; 29:490-4.

Trabalho recebido: 05/07/2013  
Trabalho aprovado: 18/02/2014