Tratamento antimicrobiano em crianças com câncer durante a quimioterapia – revisão de 830 episódios de neutropenia febril

Antimicrobial treatment in children with febrile neutropenia during the chemotherapy – a review of 830 episodes

PATRICIA RONDINELLI – Mestre em Ciências pela Universidade de São Paulo. Médica Oncologista Pediátrica.

Hospital do Câncer de São Paulo

✉ Endereço para correspondência:
Patricia Rondinelli
Rua Guiratinga, 500
Chácara Inglesa
04141-000 – São Paulo, SP – Brasil
☎ (11) 55818411
patrondinelli@terra.com.br

RESUMO

Proposta: Revisar todos os episódios de neutropenia febril ocorridos em um período de 4 anos em uma única instituição. Comparar os nossos achados com a literatura médica mundial. **Materiais e métodos:** Entre janeiro de 2000 e dezembro de 2003, analisamos retrospectivamente 830 episódios de neutropenia febril ocorridos nos pacientes pediátricos menores de 18 anos admitidos no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, Brasil. **Resultados:** A população pediátrica portadora de neoplasia em vigência de tratamento quimioterápico foi caracterizada quanto a idade, sexo, raça, características clínicas e laboratoriais ao momento da admissão hospitalar, tratamento e evolução dos episódios de neutropenia febril. A mortalidade atribuída à infecção ocorreu somente em 4% do grupo estudado. **Conclusão:** Conhecer as peculiaridades da população de crianças portadoras de câncer de uma instituição serve para a reorganização da abordagem por parte do corpo clínico e para a revisão da eficácia do tratamento medicamentoso.

UNITERMOS: Neutropenia Febril, Infecção, Complicações, Infância, Quimioterapia.

ABSTRACT

Purpose: *To review all episodes of febrile neutropenia registered during a period of 4 years in a single Institution and compare the results with the world's medical literature.* ***Methods and materials:*** *A total of 830 episodes of febrile neutropenia in <18-years old pediatric patients admitted to the Pediatrics Department of Hospital do Câncer de São Paulo, Brazil, in the period between January 2000 and December 2003, were retrospectively analyzed.* ***Results:*** *The pediatric cancer patients under chemotherapy were characterized for age, sex, race, clinical and laboratorial characteristics at admission, treatment and evolution of febrile neutropenia episodes. A mortality rates of 4% was attributed to infection.* ***Conclusion:*** *The characterization of a population of pediatric cancer patients in an Institution is important for the reorganization of clinical team approaches, and for reviewing the efficiency of drug therapy.*

KEYWORDS: *Febrile Neutropenia, Infection, Complication, Childhood, Chemotherapy.*

INTRODUÇÃO

As taxas de sobrevida em crianças com câncer aumentaram progressivamente nas últimas décadas, excedendo 75% de cura graças à intensificação do tratamento e a um maior conhecimento sobre cada neoplasia individualmente (1, 2). Porém, a maior agressividade terapêutica determina um maior risco infeccioso para esse tipo de paciente (3). A granulocitopenia é descrita como o principal fator de risco para infecção; sua gravidade e sua duração interferem diretamente na evolução do episódio de neutropenia febril (NF). A febre, freqüentemente, é o primeiro e o único sintoma da presença de infecção e, portanto, deve ser considerada uma emergência médica no paciente em vigência de quimioterapia (4).

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes estudados

Este é um estudo de corte com dados coletados de forma retrospectiva, realizado em uma única instituição no período entre janeiro de 2000 a dezembro de 2003. Foram incluídos todos os pacientes pediátricos menores de 18 anos em vigência de um episódio de NF admitidos no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo. Os pacientes submetidos a transplante autólogo/alogênico de medula óssea foram excluídos por se tratar de um grupo peculiar com características infecciosas distintas.

Definições

Neutropenia foi definida como uma contagem de granulócitos segmentados e bastonetes menor que 500 células/mm^3 ou menor ou igual a 1.000 células/mm^3, com tendência à queda dentro de um período de 72 horas. Febre foi definida como ao menos uma medida da temperatura axilar maior que 38^{o}C durante um período de até uma hora ou ao menos dois picos de 37,8^{o}C em 24 horas em intervalo de até 30 dias do último ciclo de quimioterapia (5).

Recebido: 21/6/2006 – Aprovado: 6/9/2007

05-11-tratamento_antimicrobiano.pmd 163 30/10/2007, 13:45

Pacientes com neoplasias hematológicas foram aqueles portadores de leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mielóide aguda (LMA), mielodisplasias, linfoma não-Hodgkin (LNH) e doença de Hodgkin (DH). Pacientes portadores de tumores ósseos, tumores cerebrais, tumor de Wilms, neuroblastoma, tumores hepáticos, entre outros, foram considerados pacientes com tumores não hematológicos.

Os episódios de NF foram classificados ao seu término como episódios de febre de origem indeterminada (FOI), episódios com foco clínico identificado, episódios com foco microbiológico identificado e episódios mistos, com o achado de ao menos um foco clínico e um foco microbiológico. Quanto ao desfecho, o episódio de NF foi considerado resolvido quando o paciente reiniciou novo ciclo de quimioterapia sem nenhuma evidência de infeccão após a suspensão dos antibióticos, episódio com recrudescência da febre, quando a mesma retornou em período inferior a 15 dias após a suspensão de antimicrobianos e episódio com evolução para o óbito, devido a infecção não controlada.

Escolha de antibioticoterapia e local de tratamento

O antimicrobiano recomendado pela Comissão de Infecção Hospitalar e pelo Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo é a ceftriaxona, utilizada como monoterapia empírica em todos os pacientes durante os episódios de NF.

Pacientes com neoplasias hematológicas foram internados para o tratamento. Os pacientes com tumores não hematológicos receberam ceftriaxone endovenosa diariamente no ambulatório, desde que não apresentassem nenhuma comorbidade (foco infeccioso detectado, desidratação ou instabilidade hemodinâmica) durante o exame médico inicial. Pacientes com neoplasias não hematológicas como as comorbidades acima descritas foram internados para a administração do antimicrobiano. Após 72 horas de persistência da febre em vigência de neutropenia, a vancomicina foi adicionada à ceftriaxona. Da mesma forma, a persistência do quadro febril a partir do 7º dia de tratamento empírico indicou a adição de anfotericina ao esquema terapêutico.

Metodologia

Os dados foram coletados a partir de uma ficha clínica, com preenchimento manual, armazenados em banco de dados do programa estatístico SPSS 12.0 for *Windows.* As variáveis

Tabela 1 – Características dos 830 episódios de neutropenia febril nos 390 pacientes pediátricos em vigência de neutropenia febril estudados

Episódios de NF	Características	Número	%
Sexo	Masculino/Feminino	478/352	57,5/42,5
	Total	830	100,0
Raça	Branca/Outras	654/176	79,0/21,0
	Total	830	100,0
Neoplasia	LLA/LMA/LNH	257/124/ 90	31,0/15,0/11,0
	Osteossarcoma/Sarcomas/Ewing	90/67/63	11,0/8,0/7,5
	NB/SNC/Wilms/DH/SMD	32/22/21/12/4	4,0/3,0/2,5/1,5/0,5
	Outros	56	6,0
	Total	830	100,0
Leucemias e SMD	Indução	183	48,0
	Outras fases do tratamento	202	52,0
	Total	385	100,0
Classificação dos episódios	Foco clínico	310	37,0
	FOI	298	36,0
	Foco clínico/microbiológico	132	16,0
	Foco microbiológico	90	11,0
	Total	830	100,0
Culturas positivas identificadas	Urocultura	90	36,0
	Hemocultura periférica	95	34,0
	Hemocultura de cateter	88	30,0
	Total	273	100,0
Agentes infecciosos identificados	Gram-positivos	135	50,0
	Gram-negativos	116	42,0
	Fungos	222	8,0
	Total	73	100,0
Evolução dos episódios	Resolução/Recrudescência/Óbito	687/110/33	82,5/13,5/4,0
	Total	830	100,0

05-11-tratamento_antimicrobiano.pmd 164 30/10/2007, 13:45

foram descritas em porcentagens, médias e medianas.

RESULTADOS

Oitocentos e trinta episódios consecutivos de NF ocorreram em 390 pacientes pediátricos durante o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003 (Tabela 1). Pacientes do sexo masculino e da raça branca foram prevalentes em 478 (57,5%) episódios de NF. A idade média do grupo foi 7,2 e a mediana de 5,3 anos, com uma variação de 8 meses a 18 anos. Neutropenia prolongada maior que 10 dias de duração ocorreu em 48% dos episódios. A LLA foi a patologia mais incidente em 257 episódios (31%). A ocorrência de um episódio de NF ocorreu durante a fase da indução do tratamento em 48% das leucemias agudas.

Em 53% dos episódios houve a indentificação de um foco clínico, em ordem decrescente: mucosite que necessitou de tratamento antimicrobiano (24,5%), infecções do trato gastrointestinal (22%), infecções em tegumento (16%), pneumonia (15,5%), infecções urinárias (11%), infecção de vias aéreas superiores (10%) e outros focos (9%).

A identificação de microorganismos em cultura foi realizada em 90 uroculturas, 95 hemoculturas coletadas a partir de sangue de veia periférica e 88 hemoculturas provenientes de sangue coletado do cateter venoso central. Os agentes gram-negativos corresponderam a 50% dos agentes identificados. Dentre eles, em ordem decrescente: *Pseudomonas aeruginosa* (41 casos), *Escherichia coli* (31 casos), *Klebsiella pneumoniae* (29 casos), *Enterobactérias* (20 casos), *Acinectobacter* (8 casos) e outros (6 casos). Os agentes gram-positivos foram identificados em 42% das culturas. Dentre eles, encontramos *Staphylococcus aureus* (47 casos), *Staphylococcus* coagulase-negativo (35 casos), *Streptococcus sp* (17 casos), *Streptococcus viridans* (2 casos), *Enterococcus faecalis* (6 casos) e outros agentes gram-positivos (9 casos). Os fungos constaram de 8% de todos os agentes identificados; *Candida albicans* (11 casos) e *Candida não albicans* (11 casos; dentre elas: *Candida parapsilosis* em 6 casos, *Candida glabrata* em 2 casos, *Candida krusei* em 2 casos e *Candida lusitanea* em 1 caso). Esses 273 agentes foram identificados em 22 episódios de NF, ou seja, em 26% da população pediátrica estudada foi identificado pelo menos um agente infeccioso.

Quinhentos e trinta e dois pacientes (64%) tinham algum cateter venoso central durante o episódio infeccioso. Crianças em duzentos e onze episódios de NF foram manejadas na UTI (25,5%). Suporte inotrópico positivo foi necessário em 117 episódios (14%) e em 104 episódios de NF (12,5%) houve necessidade de administração de oxigenoterapia. Os pacientes desenvolveram sepse em 97 episódios (12%) e choque séptico em 77 episódios (9%).

Em 687 episódios (62%), a Ceftriaxona foi utilizada como monoterapia empírica e em 108 episódios (13%) associada a outra droga. Outras drogas foram utilizadas nos demais episódios infecciosos (25%). Vancomicina e Anfotericina foram adicionadas em 48% e 25% dos episódios de NF, respectivamente. A ampliação das drogas contra os agentes gram-negativos foi necessária em 35% dos episódios e em 7% dos casos houve a introdução de droga antiviral.

Em 687 episódios de NF (82,5%), a infecção se resolveu completamente com o tratamento antimicrobiano. A recrudescência da febre em período inferior a 15 dias da suspensão do antimicrobiano ocorreu em 110 episódios de NF (13,5%). Em 33 episódios (4%), os pacientes evoluíram para o óbito conseqüente ao quadro infeccioso. Dentre os óbitos por infecção, 7 ocorreram em pacientes portadores de LLA, 10 em portadores de LMA, 4 em portadores de LNH, 1 em DH, 5 em pacientes com osteossarcoma, 4 em pacientes com tumores de Ewing e 2 em portadores de sarcomas.

DISCUSSÃO

1. O processo infeccioso é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade na criança com câncer. A doença por si só predispõe a infecções graves. Além disso, a agressividade do tratamento quimioterápico determina períodos de neutropenia, que tornam o paciente vulnerável a infecções (6). As crianças tratadas com quimioterapia freqüentemente desenvolvem episódios de NF. Devido ao grande potencial de progressão rápida para sepse, a administração de antibióticos de amplo espectro, de modo empírico, é essencial. Inúmeros esquemas são recomendados, e deve-se levar em conta os padrões de sensibilidade dos microorganismos de cada instituição para determinar o melhor esquema a ser utilizado (7).

2. A população pediátrica foi revista retrospectivamente através de 830 episódios consecutivos de NF que ocorreram durante o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003 em 390 pacientes. Todo o tratamento, desde o diagnóstico até o período de seguimento, foi feito no Hospital do Câncer de São Paulo, por uma equipe multidisciplinar especializada em oncologia pediátrica. Essa experiência se traduz por taxas de mortalidade comparáveis às da literatura. A falência do tratamento do episódio de NF por óbito conseqüente ao processo infeccioso ocorreu somente em 4% de todos os episódios, uma incidência similar à de outros estudos, onde a taxa de óbitos por causa infecciosa em crianças em vigência de NF foi descrita em 1%, 2,3%, 5% ou 10% dos casos, respectivamente (8, 9, 10, 11).

3. A maioria dos pacientes era portador de algum tipo de neoplasia hematológica (59%) e as mesmas estavam em fase de tratamento quimioterápico de indução no momento da admissão do paciente em NF em metade dos casos. Segundo Santolaya et al., um episódio de NF em paciente com leucemia aguda em atividade/indução, deve ser considerado um importante fator de risco infeccioso (12). A sepse

05-11-tratamento_antimicrobiano.pmd 165 30/10/2007, 13:45

e o choque séptico continuam sendo causas importantes de óbito no paciente com câncer. Nove por cento dos nossos pacientes desenvolveram choque séptico, e a incidência de septicemia em nosso serviço é comparável ao estudo de Tamura, que descreveu 12,2% de sepse nos episódios de granulocitopenia (13).

4. Pacientes em duzentos e onze episódios de NF necessitaram de cuidados intensivos (25,5%) em algum momento do tratamento. Em um estudo de West et al., somente 11,9% dos pacientes pediátricos granulocitopênicos febris necessitaram ser monitorados na Unidade de Terapia Intensiva em algum momento do episódio infeccioso (14). Crianças admitidas por insuficiência respiratória em vigência de tratamento quimioterápico apresentam uma mortalidade mais elevada que crianças admitidas por outras causas (15).

5. A incidência de febre de origem indeterminada varia de uma instituição para outra: 36% em nossa casuística e 19%, 28%, 56,4% e 58,8% já foram descritas na literatura (8, 16, 13, 17). O achado de um foco infeccioso na população em vigência de NF também varia de uma análise para outra, 37,0% na nossa amostra de pacientes e é citada em 18,5% a 36% de todos os episódios de NF da literatura (17,16).

6. A presença de bactérias ou fungos no sangue ou na urina implica modificações da duração e da terapêutica antimicrobiana. Em nossa casuística, em 26% dos episódios de NF foram identificados agentes infecciosos em cultura de sangue ou de urina. Em outras instituições, a possibilidade do encontro de bactérias no sangue de pacientes em vigência de terapia imunossupressora foi de 6%, 7,6%, 17%, 10 a 30%, 27% e 30% (18, 19, 16, 20, 21, 22) e de 18% e 32,1% em um grupo de crianças portadoras de leucoses agudas (23, 24). Houve um discreto predomínio do achado de agentes gram-negativos e estes agentes foram a principal causa infecciosa associada ao óbito nos granulocitopênicos entre as décadas de 1960 e 1970. Atualmente a mortalidade por esses agentes em todo o mundo está em declínio (25, 26).

7. Os principais agentes gram-negativos identificados em nosso estudo foram a *Pseudomonas aeruginosa*, a *Escherichia coli* e a *Klebsiella pneumoniae.* Esses mesmos agentes gram-negativos foram descritos por Hughes et al. como causa proeminente de infecção ainda em muitos centros oncológicos (5).

8. Os principais agentes gram-positivos identificados em nosso estudo foram o *Staphylococcus aureus*, o *Staphylococcus* coagulase-negativo e as espécies de *Streptococcus.* Todos esses agentes foram 100% sensíveis ao uso de vancomicina. A literatura mundial relata claramente que está aumentando a incidência de bacteremias por agentes gram-positivos em todo o mundo (27, 25, 9).

9. Os agentes fúngicos corresponderam a 8% de todos os agentes encontrados em culturas. As *Candidas albicans* e *Candidas não albicans* foram igualmente identificadas. Em outros estudos, o isolamento de fungos a partir de amostras de sangue coletadas em pacientes oncológicos foi de 3%, 9,2% e 10% das culturas coletadas, respectivamente. Seu encontro também foi associado a uma maior mortalidade do paciente (22, 28, 29). Alguns autores observaram um aumento da incidência de infecção fúngica na última década, assim como uma maior mortalidade, relacionada principalmente a *Candida albicans* e a *Candida parapsilosis* (30, 31).

10. Em pacientes imunossuprimidos é mandatória a utilização inicial de monoterapia ou de uma terapia combinada direcionada principalmente contra os agentes gram-negativos. A cobertura contra agentes gram-positivos não é necessária ao diagnóstico do episódio de NF, exceto nos casos com suspeita de infecção por esses agentes (32). O tratamento dos agentes gram-positivos é feito através da introdução de vancomicina, que costuma ser adicionada ao esquema antimicrobiano após o terceiro dia do uso de antibiótico, se há persistência da neutropenia e da febre. Esse procedimento é seguro, mesmo na vigência de alguma infecção por agentes gram-positivos, pois a mortalidade por esse tipo de agente é inferior a 8% (33). Vancomicina foi adicionada a 48% dos episódios infecciosos em nosso estudo. A taxa de introdução da vancomicina em outras séries costuma ser inferior à nossa, ocorrendo em 26%, 28% e 31% dos episódios infecciosos (34, 35, 36). A segunda mudança mais freqüente do esquema antimicrobiano inicial foi a adição de anfotericina empírica, após 7 dias de febre na vigência de neutropenia. A sua introdução entre o quinto e o sétimo dia do episódio infeccioso, na persistência de febre, é mandatória, porque o risco de infecção fúngica aumenta gradualmente quanto mais profunda a neutropenia e quanto mais duradouro for o período de internação (37, 38). Através desta análise, observamos que a ceftriaxona não é um antibiótico adequado ao uso empírico em nossa instituição neste momento, pois provavelmente a vancomicina e a anfotericina e mesmo a ampliação da cobertura contra gram-negativos foram utilizadas por uma falha na cobertura inicial. Por esse motivo, cefepime está sendo utilizado como droga empírica de primeira linha no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo desde então.

11. O paciente imunossuprimido pela administração de quimioterapia está exposto a uma variedade de infecções e apresenta um risco potencial de complicações e óbito. Esse tipo de paciente se beneficia de um tratamento de suporte especializado e adequado à sua gravidade. A monitoração do perfil de sensibilidade e dos agentes infecciosos deve ser periódica em toda instituição, e eventuais modificações do esquema antimicrobiano devem ser providenciadas quando necessário.

CONCLUSÃO

A criança imunossuprimida em vigência de tratamento quimioterápico

05-11-tratamento_antimicrobiano.pmd 166 30/10/2007, 13:45

está sujeita a vários tipos de infecções. Durante a fase neutropênica, o suporte antimicrobiano deve ser cuidadosamente elaborado e revisto periodicamente, para atender aos padrões de sensibilidade de cada instituição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LA, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. Cancer 2002; 95(8):1767-72.
2. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. Eds. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. Bethesda, MD, National Cancer Institute [http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/], 2002.
3. Reilly A. Infections in children with cancer – old approaches and new. Eur J Cancer 2003; 39:652-3.
4. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Ann Hematol 2003; 82 (suppl 2): S105-17.
5. Hughes WT, Armstrong D, Boley GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-46.
6. Alexander SW, Walsh T, Freifeld AG, Pizzo P. Infectious complications in pediatric cancer patients. in: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia: lippincott Williams & Wikins; 2001. p.1237-2002.
7. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New Engl J Med* 1993; 328(8):1323-31.
8. Hann I, Viscoli C, Paesman M, Gaya H, Glauser M. A comparision of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from EORTC studies. *Br J Haematol* 1997; 99:580-8.
9. Wehl G, Allerberger A, Heitger A, Meister B, Maurer K, Fink FM. Trends in Infection Morbidity in a Pediatric Oncology Ward, 1986-1995. *Med Ped Oncol* 1999; 32:336-43. 2001; 97:56-62.
10. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofre J, Cusmille MA, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. J Clin Oncol 2004; 22(18):3784-9.
11. Klastersky J. Relação custo-benefício de várias estratégias profiláticas e terapêuticas. Infectious diseases in clinical practice. Suplemento especial, Simpósio sobre neutropenia febril 2000a abril, pp2-5.
12. Santolaya ME, Alvarez AM. Aviles CL, Becker A, Cofre J, Enriquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. Major article. *Clin Infect Dis* 2002; 35(6):678-84.
13. Tamura K. Tratamento da neutropenia febril no Japão. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, Suplemento especial, abril 2000, pp6-8.
14. West DC, Marcin JP, Mawis R, Nagle A, Dimand R. Children with cancer, fever, and treatment induced neutropenia: risk factors associated with illness requiring the administration of critical care therapies. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20(2):79-84.
15. Ben Abraham R, Toren A, Ono N, Weinbroum AA, Vardi A, Barzilay Z, et al. Predictors of outcome in the pediatric intensive care units of children with malignancies. J Ped Hematol/Oncol 2002; 24(1):23-7.
16. Dubey AP, Singhal D, Prakash SK. Febrile episodes in childhood malignancies. *Indian Pediatr* 2002; 39:92-7.
17. Cornely OA, Bethe U, Seifert H, Breuer K, Schutt-Gerowitt H, Salzberger B, et al. A randomized monocentric trial in febrile neutropenic patients: ceftriaxone and gentamicin x cefepime and gentamicin. *Ann Hematol* 2002; 81(1):37-43.
18. Craig AM, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low risk patient. *J Clin Oncol* 1990; 8(12):1998-2004.
19. Madsen K, Rosenman M, Hui Siu, Breitfeld PP. Value of electronic data for model validation and refinement: bacteremia risk in children with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(4):256-62.
20. Ammann R, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Ped Oncol* 2003; 41:436-43.
21. Klastersky J. Relação custo-benefício de várias estratégias profiláticas e terapêuticas. Infectious diseases in clinical practice. Suplemento especial, Simpósio sobre neutropenia febril 2000; pp2-5.
22. Shaw PJ. Suspected infection in children with cancer. *J Antimicrobial Chemother* 2002; 49(1):63-7.
23. Abbas AH, Felimban SK, Cittana BA, Yousef AA, Fayea NY, Khattab TM, et al. Once daily ceftriaxone and amikacin for outpatient treatment of neutropenic fever in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Haema* 2003; 6(4):501-6.
24. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzing U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18(1):72-7.
25. Freifeld A, Pizzo PA. The outpatient management of febrile neutropenic in cancer patients. *Oncology* 1996; 10(4):599-616.
26. El-Mahallawy HA, Attia I, Ali-El-Din NH, Salem AE, Abo-El-Naga S. A prospective study on fungal infection in children with cancer. *J Med Microbiol* 2002; 51:601-5.
27. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16):1546-54.
28. Van de Wetering, Poole J, Friedland I, Caron HN. Bacteraemia in a paediatric oncology unit in south africa. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37:525-31.
29. Lucero Y, Brucker R, Alvarez AM, Becker A, Cofre J, Enriquez N, et al. Invasive fungal infections in children with cancer, neutropenia and fever, in Chile. *Rev Med Chil* 2002; 130(10):1139-46.
30. Shenep JL, Flynn PM. Pulmonary fungal infections in immunocompromised children. Curr Opin Pediatr 1997; 9:213-8.
31. Klastersky J. Empirical antifungal therapy. Int J Antimicrob Agents 2004; 23(2):105-12.
32. Viscoli C, Castagnola E, Caniggia M, De-Sio L, Garaventa A, Giacchino M, et al.

05-11-tratamento_antimicrobiano.pmd 167 30/10/2007, 13:45

Italian guidelines for the management of infectious complications in pediatric oncology: empirical antimicrobial therapy of febrile neutropenia. *Oncology* 1998; 55:489-500.

33. Celkan T, Ozkan A, Apak H, Diren S, Can G, Yuksel L, Yildiz I. Bacteremia in childhood cancer. *J Trop Paediatr* 2002; 48:373-6.
34. De Pauw BE, Deresinki SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994; 120(10):834-44.
35. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(5):1108-15.
36. Wiston DJ, Lazarus HM, Beveridge RA, Hathorn JW, Gucalp R, Ramphal R, et al. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing cliprofloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3):381-90.
37. Marr KA. Empirical antifungal therapy – New options, new tradeoffs. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 278-80.
38. Bennett JE, Powers J, Walsh T, Viscoli C, de Pauw B, Dismukes W, et al. Forum report: issues in clinical trials of empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2003; 36(3):S117-22.

05-11-tratamento_antimicrobiano.pmd 168 30/10/2007, 13:45