

Recebido: 23/02/23

Aceito: 30/02/23

Formatado: Justificado

**VALORES DE TEMPERATURA CORPORAL NO PACIENTE PEDIÁTRICO  
NEUTROPÊNICO FEBRIL: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**BODY TEMPERATURE RANGES IN THE FEBRILE NEUTROPENIC PEDIATRIC  
PATIENT: A INTEGRATIVE REVIEW**

Roberta Maia de Castro Romanelli (ROMANELLI, R.M.C) – Professor na Faculdade de Medicina da UFMG- Universidade Federal de Minas Gerais.

Camila Silva Peres Cancela (CANCELA, C.S.C) - Professor na Faculdade de Medicina da UFMG- Universidade Federal de Minas Gerais.

Karla Emília de Sá Rodrigues (RODRIGUES, K.E.S) - Professor na Faculdade de Medicina da UFMG- Universidade Federal de Minas Gerais.

Jhon Wesley Fernandes Bragança Miranda (BRAGANÇA, J.W.F) – Mestre em Ciências da Saúde (FM-UFMG), Universidade Federal de Minas Gerais.

E-mail – jhon\_braganca@hotmail.com

Telefone - +55 031994982485

Endereço– Avenida Álvares Cabral, 377 Ap 2004, Lourdes

Cidade – Belo Horizonte

Estado – Minas Gerais

País– Brazil

CEP – 30170-001

**RESUMO**

Trata-se de uma revisão integrativa com pesquisa em bases de dados realizada nas bases eletrônicas Medline, Embase, LILACS e Biblioteca Virtual de Saúde com o objetivo de investigar estudos originais e observacionais que abordam a temperatura corporal definida para neutropenia febril (NF) e sua evolução em pacientes pediátricos. O valor da temperatura na literatura é variável, observando que tendeu ao diagnóstico a partir dos valores de  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (Axilar) e  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  (Oral) quando mensuração única, sem consenso nos estudos selecionados. Em relação aos eventos adversos e desfechos, há heterogeneidade das populações e da metodologia empregada para a avaliação da temperatura corporal, o que dificulta a comparação entre os estudos. Evidências mais robustas, ou trabalhos que relacionem valores de curva

térmica com os desfechos clínicos do paciente, podem ser importantes na construção da estratificação do paciente oncológico pediátrico.

Palavras-chave: Neutropenia febril; Pediatria; Criança; Fatores de risco.

#### ABSTRACT

This is an integrative review with database research carried out in the electronic databases Medline, Embase, LILACs and the Virtual Health Library with the aim of investigating original and observational studies that address the body temperature defined for febrile neutropenia (FN) and its evolution in pediatric patients. The temperature value in the literature is variable, noting that the diagnosis tended from values of  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (Axillary) and  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  (Oral) as a single measurement, without consensus in the selected studies. Regarding adverse events and outcomes, there is heterogeneity of populations and the methodology used to assess body temperature, which makes comparisons between studies difficult. More robust evidence, or studies that relate thermal curve values to clinical outcomes of can be important in the construction of pediatric cancer patient stratification.

Keywords: Febrile neutropenia; Pediatric; Children; Risk factors.

#### RESUMEN

Esta es una revisión integradora con investigaciones en bases de datos realizadas en las bases de datos electrónicas Medline, Embase, LILACS y Biblioteca Virtual en Salud con el objetivo de investigar estudios originales y observacionales que aborden la temperatura corporal definida para la neutropenia febril (NF) y su evolución en pediatría. El valor de la temperatura en la literatura es variable, observándose que tendió al diagnóstico a partir de valores de  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (Axilar) y  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  (Oral) al medir solo, sin consenso en los estudios seleccionados. En cuanto a los eventos adversos y desenlaces, existe heterogeneidad en las poblaciones y en la metodología utilizada para evaluar la temperatura corporal, lo que dificulta la comparación de estudios. Evidencia más sólida, o estudios que relacionen los valores de la curva térmica con los resultados clínicos del paciente, pueden ser importantes para construir la estratificación de los pacientes con cáncer pediátrico.

Formatado: Português (Brasil)

Palavras chave: Neutropenia febril; Pediatria; Niño; Factores de riesgo.

## INTRODUÇÃO

Febre e neutropenia continuam sendo complicações frequentes em pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia para o tratamento do câncer<sup>1</sup>. É a principal causa de procura no departamento de emergência, bem como admissão hospitalar não planejada. Até 80% das crianças com leucemia e 50% das crianças com tumores sólidos vão desenvolver neutropenia febril (NF) durante o tratamento oncológico<sup>2-4</sup>. De 10 a 25% dos pacientes terão bacteremia e mais de 80% dos pacientes com neoplasias hematológicas terão pelo menos um episódio de neutropenia febril durante o tratamento, mas apenas 20 a 30% dos episódios de febre terão o foco ou agente infeccioso identificado<sup>5</sup>. Durante os episódios de NF, a bacteremia continua sendo uma das causas mais importantes da morbidade e mortalidade devido a graves complicações<sup>6</sup>. Uma prática padrão descrita por diretrizes e especialistas no tratamento de crianças com câncer, é considerar a NF de etiologia infecciosa e recomenda expandir a investigação para identificar a etiologia do agente infeccioso e a administração de antimicrobianos até que os resultados estejam disponíveis<sup>1,7</sup>.

A heterogeneidade de crianças com câncer e NF nem sempre é considerada no manejo, uma vez que o tratamento de todos os pacientes é com antimicrobianos intravenosos, independente do risco<sup>2,8-9</sup>. No final de 2012, um painel pediátrico internacional publicou novas diretrizes para o manejo dos episódios de NF em crianças, propondo a estratificação do risco para complicações infecciosas<sup>1</sup>.

Neutropenia é definida por uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a 500 cells/mm<sup>3</sup>, ou uma ANC inferior a 1.000 cells/mm<sup>3</sup> com uma previsão de queda abaixo de 500 cells/mm<sup>3</sup> dentro de 48h<sup>1,5,10-12</sup>.

Febre é comum, mas não a única manifestação de infecções, uma vez que os pacientes podem apresentar hipotermia. Há uma ampla variação de definição dos limites de febre utilizadas na assistência clínica e pesquisas, variando de 37,5°(axilar), 38,3°(oral), 38,5° (axilar) a 39,0°C (axilar)<sup>5,7,13-19</sup>.

Assim, o método de mensuração da temperatura não é um consenso nas diretrizes. De acordo com o *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)<sup>5</sup>, o uso da mensuração axilar não é uma rotina, porque pode não refletir com precisão a temperatura corporal central. Para

mensuração da temperatura em crianças com idade até 5 anos, recomenda-se termômetro eletrônico axilar<sup>19</sup>. No entanto, o uso da mensuração da temperatura axilar pode ser usado para pacientes imunossuprimidos devido ao risco de lesão da mucosa anal. Mensurações retais (e exames retais) são evitados durante a neutropenia, para evitar que microrganismos intestinais entrem em na mucosa e nos tecidos moles. De pacientes de 2 a 18 anos, mensurações da temperatura corporal para o primeiro diagnóstico de febre, a preferência é utilizar termômetros timpânicos e axilares<sup>20</sup>.

Essa ampla variação da temperatura, tipos de termômetro e local de mensuração reflete na falta de uma definição para orientar a assistência a crianças com NF. Em relação a variabilidade, a associação da ANC e temperatura para o risco de sepse nesses pacientes, é discutível nas diretrizes<sup>19</sup>.

O debate na comunidade de hematologia e oncologia pediátrica sobre a definição de febre é frequente. Existe uma lacuna na literatura para responder essa questão e a falta de padronização do método de mensuração da temperatura devido às diferenças regionais, bem como a variação do valor da febre, também podem prejudicar a comparação entre os resultados dos diversos estudos e a elaboração de estratégias de enfrentamento da condição.

Nessa revisão, o objetivo foi investigar estudos originais e observacionais que abordam a temperatura corporal definida para NF e sua evolução em pacientes pediátricos.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão integrativa com pesquisa em bases de dados realizada nas bases eletrônicas Medline (via Pubmed), Embase (via OVID), LILACS e “Biblioteca Virtual de Saúde” (BVS). Os descritores utilizados foram *fever*, *bacteremia*, *sepsis*, *febrile neutropenia*, *children*, *child*, *infant*, e não foi utilizado restrição na língua de publicação. Referências citadas nos artigos selecionados, foram revisados e identificados estudos relevantes para inclusão na análise. As buscas nas respectivas bases foram apresentadas a seguir:

- Pubmed: “fever [Title/Abstract] OR (bacteremia [Title/Abstract]) AND (febrile neutropenia[Title/Abstract]) AND (children[Title/Abstract])”;
- BVS: “fever OR bacteremia AND febrile neutropenia AND child”;
- Embase: “‘neutrophil’/exp OR neutrophil) AND (‘neutropenia’/exp OR neutropenia)) AND (‘fever’/exp OR fever) AND (‘children’/exp OR children OR ‘infant’/exp OR infant) AND (‘bacteremia’/exp OR bacteremia OR ‘sepsis’/exp OR sepsis);

- LILACS: “(Fever) OR (Bacteremia) AND (Febrile neutropenia) AND (Child)”.

A pergunta norteadora para inclusão dos artigos foi: “Qual o valor e as técnicas de mensuração de temperatura no diagnóstico e seguimento de Neutropenia Febril em crianças? Foram incluídos artigos originais completos, sem restrição de língua ou tempo. Os estudos foram selecionados a partir dos seguintes critérios de inclusão: população pediátrica (<18 anos) com diagnóstico de doenças onco-hematológicas, com episódios de neutropenia febril; descrição de valores de temperatura corporal ou curva térmica associadas aos episódios de neutropenia febril. Foram excluídos os estudos com outras faixas etárias e outras doenças que não onco-hematológicas e aqueles que não apresentaram as definições de neutropenia febril.

Para a seleção dos artigos foi realizada leitura do título, resumo e artigo na íntegra quando necessário.

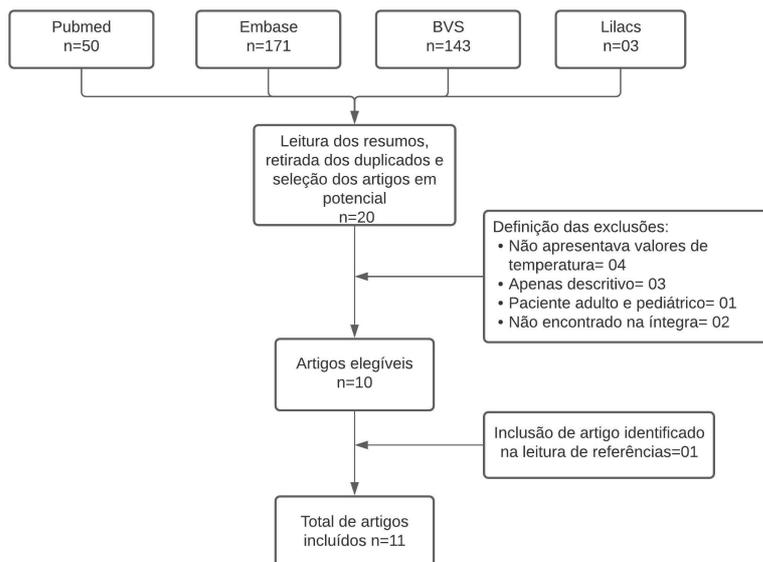
Após a seleção, a extração dos dados foi realizada do artigo selecionado na íntegra e as informações foram agrupadas em tabela, seguindo as diretrizes e checklist para revisão integrativa<sup>21-23</sup>, contendo autores/ano de publicação, título, tipo de estudo, população, objetivo, definição de febre, resultados e intervalo de confiança.

A seleção dos estudos e a extração das informações foram realizadas por dois autores e, em caso de divergências, era avaliado por um terceiro autor. Todos os trabalhos incluídos.

Na primeira análise, foram identificados 367 artigos, com 50 pelo Medline, 171 pelo Embase, 143 pela BVS e 03 pelo LILCAS. Posteriormente, foram selecionados 20 estudos com base na leitura do título e resumo. Após essa fase, foi feita a leitura na íntegra dos artigos, sendo excluídos 10 artigos, por não apresentar valores de temperatura, ter na amostra pacientes acima de 18 anos, por ser apenas estudo descritivo de perfil microbiológico e não terem sido encontrados na íntegra. Durante a leitura dos trabalhos, foi identificado um artigo na leitura das referências, sendo incluído. Assim, o trabalho final foi composto por 11 artigos. A definição da seleção do presente estudo, está descrito na Figura 1.

O STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) foi utilizado para realizar as análises qualitativas dos estudos observacionais<sup>24-25</sup>.

Figura 1 – Artigos selecionados para a revisão integrativa sobre mensuração de temperatura em pacientes com neutropenia febril. Belo Horizonte, 2021.



## RESULTADOS

A amostra final desta revisão foi constituída por onze artigos, selecionados conforme critérios descritos anteriormente e encontram-se descritos na Tabela 1. As publicações foram feitas entre 2014 a 2020, nos países Chile, Suíça, Tailândia, Turquia e México. Não foram encontrados artigos na literatura brasileira na busca realizada.

O delineamento dos estudos encontrados foram de coorte retrospectivos (05), observacionais (02), clínicos randomizados (02), descritivos retrospectivo e prospectivo (02). O número de participantes variou de 39 a 506 (mediana 150 pacientes).

Tabela 1: Caracterização dos estudos incluídos sobre neutropenia febril em pacientes oncológicos pediátricos. Belo Horizonte, MG, 2021.

Autor/ Ano de publicação	Método	N (Pacientes)	População	Objetivo	Definição de febre e neutropenia	Método de mensuração	Resultado	IC	STROBE (%)
(A1) Cortés D. 2020 <sup>26</sup>	Coorte retrospectiva	91	Crianças com câncer, com bacteremia causada por <i>Streptococcus viridans</i> (SGV)	Descrever as características clínicas e microbiológicas de episódios de NF em crianças com câncer, com bacteremia causada por SGV.	Febre: temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em duas mensurações separadas por 1h ou uma mensuração $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ .  Neutropenia: queda de neutrófilos $\leq 500$ céls/mm <sup>3</sup> ou $< 1.000/\text{mm}^3$ se esperada uma diminuição para $< 500/\text{mm}^3$ nas próximas 24-48 h.	Axilar	Bacteremia sem foco (42%) Infecção respiratória (31%) Infecção associada a CVC (6%) Mucosite (45%) Número de dias de febre (6) Sepse (26%) Internação em CTI (26%)	-	A (95%)
(A2) Koenig C. 2020 <sup>27</sup>	Ensaio Clínico randomizado de agrupamentos cruzados, sem cegamento, de não inferioridade.	259	Pacientes com doença maligna e tratada com quimioterapia mielossupressora.	Definir se o limite de temperatura de $39,0^{\circ}\text{C}$ não é inferior a $38,5^{\circ}\text{C}$ , em relação à segurança	Febre durante neutropenia ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ; $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ )  Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9$ céls/L ou menor que $1,0 \times 10^9$ céls/L com uma expectativa de queda para $0,5 \times 10^9$ céls/L em até 48h.	Timpânico	Febre na neutropenia para $39,0^{\circ}\text{C}$ versus $38,5^{\circ}\text{C}$ (resultado da eficácia) - RR 0.83 (0.98-1.00) Febre na neutropenia para eventos adversos severos para $39,0^{\circ}\text{C}$ versus $38,5^{\circ}\text{C}$ - RR 0,56 (0,72-1.33)	Análise univariada: Evento adverso - 0,56 (p=0.0001) Sepse grave - 0,56 (IC0.39-0.79) (p=0.0010) Infecção documentada (exceto bacteremia) - RR 0.64 (IC 0.44-0.95)  Análise multivariada: Evento adverso - RR 0,53 p= <0.0001) Infecção documentada (exceto bacteremia) - RR 0.67 (IC 0.45-0.98) Limite de febre para NF - RR 0.63 (IC 0.490.82)	A (99%)
(A3) Thangthong	Descritivo, retrospectivo	267	Doença hematológica maligna	Definir os fatores associados a	Febre: única temperatura oral acima de $38,3^{\circ}\text{C}$ ou mais de	Oral	Média de dias de febre antes da admissão (dias) - 1	Fatores associados com eventos adversos graves (multivariada):	A (90%)

GJ. 2020 <sup>28</sup>	ctivo e prospectivo.		(LLA, LMA e linfoma)	resultados adversos graves de neutropenia febril em pediatria.	38,0°C sustentada por 1h.  Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 0,5x10 <sup>9</sup> céls/L ou menor que 1.0x10 <sup>9</sup> céls/L com uma expectativa de queda para 0.5x10 <sup>9</sup> céls/L em até 48h.		Duração da febre em dias (média) – 4.8  História previa de neutropenia febril (n, %): 337 (59)  Cateter venoso central (n, %): 226 (40.1)  Mortalidade em duas semanas do episódio de febre (n, %) 21 (3.7)	Infecção fúngica - OR 6.51 (IC 2.29-18.56)  Cateter venoso central - OR 4.28 (IC 2.51-7.29)  Grupo de alto risco - OR 3.35 (IC 1.56-7.17)  Infecção viral - OR 2.72 (IC 1.05-7.06)  Infecção do trato respiratório inferior - OR 2.52 (IC 1.09-5.82)  Tratamento não de acordo com o guideline - OR 2.47 (IC 1.51-4.03).	
(A4) Kara, SS, et al. 2019 <sup>6</sup>	Coorte retrospectiva	150	Pacientes oncológicos e onco-hematológicos.	Definir os fatores de risco para bacteremia em pacientes com neutropenia febril com doenças onco-hematológicas.	Febre: única mensuração de ≥38.3 °C ou uma temperatura de ≥38 °C sustentada por mais de 1h.  Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de <500cél/mm <sup>3</sup> ou menor que 1.000 cells/mm <sup>3</sup> com uma expectativa de queda para <500 cells/mm <sup>3</sup> em até 48h.	Oral	Presença de bacteremia – 23,3%  Cateter venoso central- 107 (71.3%)  <i>Staphylococcus</i> coagulase negativa foi o principal microrganismo.  Valor máximo da febre no diagnóstico (°C) (média ± DP) 38.4 ± 0.3	Associado com bacteremia:  Cultura positiva em cateter venoso central durante 3 meses anteriores - OR: 2.44 (IC: 1.16– 5.12)  Presença de neutropenia previa - OR: 2.55 (IC: 1.27–5.15)	A (86%)
(A5) Santos, F.	Clínico controlado,	176	Pacientes oncológicos e onco-	Evolução da eficácia clínica da infusão	Febre: única mensuração de ≥38.3 °C ou uma temperatura de	Oral	Redução da febre nas primeiras 48h após início antibioticoterapia – 45%	Redução do risco – 0,08% (0,12-0,30)	A (91%)

2019 <sup>29</sup>	randomizado, não cego		hematológicos	continua versus a administração intermitente de Piperacilina/tazobactam.	<p>≥38 °C sustentada por mais de 1h.</p> <p>Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de &lt;500cél/mm<sup>3</sup> ou menor que 1.000 cells/mm<sup>3</sup> com uma expectativa de queda para &lt;500 cells/mm<sup>3</sup> em até 48h</p>		Melhora dos sinais e sintomas em 72h semelhante entre os grupos (80% e 73%)		
(A6) Kar, YD. 2017 <sup>30</sup>	Coorte retrospectiva	68	Doença maligna	Evolução do episódio de neutropenia febril em crianças com doença maligna.	<p>Febre: única mensuração &gt;38°C ou &gt;37,5°C por mais de uma hora.</p> <p>Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de &lt;500cél/mm<sup>3</sup> ou menor que 1.000 cells/mm<sup>3</sup> com uma expectativa de queda para &lt;500 cells/mm<sup>3</sup> em até 48h</p>	Axilar	<p>Infecção documentada n(%): 81 (40,5)</p> <p>Cateter venoso central n(%): 12 (17,6)</p> <p>Tempo de febre (dias) - 3 (3-6)</p> <p>Gram-negativa (hemocultura) n(%)- 26 (47,2)</p>	-	A (85%)
(A7) Özdemir N. 2016 <sup>31</sup>	Coorte retrospectiva	96	Leucemia e linfomas	Avaliar as características clínicas e as consequências das crises de neutropenia febril em crianças tratadas para LLA	<p>Neutropenia febril: única mensuração &gt;38°C ou &gt;37,5°C sustentada por mais de uma hora.</p> <p>Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de &lt;500 cells/mm<sup>3</sup> ou menor que 1.000 cells/mm<sup>3</sup> com uma expectativa de queda para &lt;500 cells/mm<sup>3</sup> em até 48h</p>	Axilar	<p>Diferença de neutropenia febril entre os grupos de alto risco e risco padrão – p=0.066</p> <p>Culturas positivas – 60% (hemoculturas)</p> <p>Hemocultura positiva em Cateter totalmente implantado – 7%</p>	-	A (86%)

(A8) Köse, D. 2015 <sup>32</sup>	Coorte retrospe ctiva	50	Linfoma e tumores sólidos	Analisar as características clínicas e resultado dos tratamentos da neutropenia febril em pacientes com linfoma e tumores sólidos	Neutropenia febril: única mensuração >38°C ou >37,5°C sustentada por mais de uma hora  Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de <500cél/mm <sup>3</sup> ou menor que 1.000 cells/mm <sup>3</sup> com uma expectativa de queda para <500 cells/mm <sup>3</sup> em até 48h	Axilar	Pacientes do grupo de alto risco acima de 3 fatores de risco – 56,4%  Número de dias de febre e início de antifúngico maiores – Grupo de alto risco	Número de fatores de risco (FR) em relação aos dias de febre  - ≤2 FR (2.2; IC 1.0- 7.0) - ≥3 (3.1; 95% CI 1.0-7.0)	A (88%)
(A9) Ducass e K. 2014 <sup>33</sup>	Prospect ivo multicên trico	506	Pacientes com LLA e LMA	Descrever os episódios de neutropenia febril em pacientes com LMA, determinando a frequência da infecção segundo o agende, foco infeccioso e evolução clínica, comparando com os observados nos pacientes com LLA.	Febre: uma mensuração >38,5°C ou duas mensurações >38°C em uma hora.  Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de <500 cell/mm <sup>3</sup> ou menor que 1.000 cells/mm <sup>3</sup> com uma expectativa de queda para <500 cells/mm <sup>3</sup> em até 48h	Axilar	Paciente com LMA:  Número de dias de febre (mediana) – 3 (p= <0,001) Sepse - 27,7% (p= <0,001) Dias de internação (mediana) - 12(p= <0,001) Admissão em UTI – 25,4% (p= <0,001) Dias em UTI (mediana) – 5 Mortalidade – 4 (3%) Foco de infecção de CVC – 4%  Paciente com LLA:  Número de dias de febre (mediana) – 2 Sepse – 12,9% Dias de internação (mediana) - 8 Admissão em UTI – 10,2% Dias em UTI (mediana) – 4 Mortalidade – 4 (1,2%) Foco de infecção de CVC – 7%	-	A (94%)

(A10) Prasad M. 2014 <sup>34</sup>	Prospectivo	183	Pacientes com doenças oncológicas	Identificar os parâmetros e clínicos e laboratoriais preditivos de resultados ruins em pacientes com neutropenia induzida por quimioterapia em uma classe de renda média baixa.	Febre: única mensuração >38.3°C ou >38.0°C sustentada por mais de uma hora. Febre alta foi definida como temperatura acima de 39.0°C  Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de <500cél/mm <sup>3</sup> ou menor que 1.000 cells/mm <sup>3</sup> com uma expectativa de queda para <500 cells/mm <sup>3</sup> em até 48h	Oral	Múltiplos fatores de risco foram preditivos para eventos adversos – análise multivariada  Cateter como foco de infecção – 4,2%  Bactérias gram-negativa isoladas em hemoculturas – 75,7%	Análise multivariada  Foco de infecção significativo- 18.36 (7.984-42.240)  Contagem absoluta de fagócitos <100 - 2.618 (1.195-5.733)  Febre acima de 39°C - 2.953 (1.349-6.462)  Febre acima de 5 dias - 8.723 (3.312-22.972)  Infecção prévia- 2.869 (1.277-6.448)	A (85%)
(A11) Amman. 2015 <sup>17</sup>	Observacional prospectivo	39	Pacientes com câncer e com necessidade de quimioterapia por >2 meses	Avaliar a eficácia de um limite de definição de febre alto, determinando a taxa de diagnósticos de NF adicionais ao diminuí-lo virtualmente.	Febre foi definida como única mensuração ≥ 39,0°C.  Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de <500 células/mm <sup>3</sup> ou menor que 1.000 cells/mm <sup>3</sup> com uma expectativa de queda para <500 cells/mm <sup>3</sup> em até 48h	Timpânico	Evento adverso utilizando o limite 38,5°C – 14 (41% dos 34 episódios de NF).  Evento adversos utilizando o limite baixo de febre (38,0°C) – 8 (44% dos 18 episódios de NF).  Número de neutropenia febril – 34 para 39,0°C, 41 para 38,5°C, 54 para 38,0°C e 87 para 37,5°C  Não houve diferença significativa para evento adverso.  Limite da febre para diagnóstico de NF (mediana) – 39,1°C (38,0°C – 40,2°C)	Aumento da temperatura antes do diagnóstico – 0,40°C/h (IQ 0,16-0,96 [0,05 a 2,80])	A (93%)

O perfil dos pacientes estudados foi similar, com predominância do sexo masculino (90,9% dos artigos). As doenças onco-hematológicas foram maioria na casuística de 10 trabalhos (90,9%) e a mediana da idade variou entre 3 e 9 anos. A definição de febre e neutropenia utilizada nos estudos foi similar, sendo a neutropenia definida por neutrófilos  $\leq 500/\text{mm}^3$  ou  $\leq 1.000/\text{mm}^3$  com expectativa de queda em 24 a 48 horas.

Houve uma diversidade entre as variáveis estudadas nos artigos, sendo que diagnóstico, tempo de febre (dias e mediana), quimioterapia (tempo e tipo), perfil microbiológico, complicações (sepse, hipotensão, mortalidade, pneumonia, bacteremia, suporte ventilatório, necessidade de suporte intensivo e utilização de acesso venoso central foram as variáveis mais discutidas nos artigos.

A febre foi definida com uma variabilidade em seus valores, sendo que 06 artigos (A1, A2, A6, A7, A8, A11) consideraram febre a temperatura axilar, oral ou timpânica  $\geq 38,0^\circ\text{C}$ , quatro (A3, A4, A5, A10) artigos definiram como a temperatura  $\geq 38,3^\circ\text{C}$  (Oral) e 01 (A9) como  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  (Axilar), quando em um valor único, ou quando o valor fosse persistente por 1h, com o variações de  $>37,5^\circ\text{C}$  a  $38,0^\circ\text{C}$ . A febre foi trabalhada com mediana de dias (A3, A6, A7, A9) ou classificada em categorias (A2, A5, A10, A11) com pontos de corte diferentes.

A persistência da febre variou de 3 a 6 dias. Um estudo multicêntrico (A2), comparou as temperaturas de  $38,5^\circ$  e  $39^\circ\text{C}$  (Timpânica) para indicação do tratamento e observou que não houve diferença na ocorrência de internação em UTI, sepse e bacteremia, os autores consideraram ambos seguros e eficientes em pacientes com neutropenia febril em quimioterapia e a escolha do limite superior e reduz a superestimativa do diagnóstico e tratamento excessivo. Foi identificado como fator de risco para eventos adversos (A10), o pico febril maior que  $39^\circ\text{C}$  (OR=2.953 [IC 1.349-6.462]) e febre com mais de 5 dias de duração (OR=8.723 [IC 3.312-22.972]).

O artigo A11 buscou uma temperatura limite para definir febre no paciente neutropênico, como conclusão, o estudo mostrou que um alto limite de temperatura para definir febre, de  $39^\circ\text{C}$  (Timpânico) é eficaz na redução do diagnóstico de neutropenia febril. Abaixar esse limite para  $38,4^\circ$  e mais para  $38^\circ\text{C}$ , elevou a um número relevante de diagnósticos de neutropenia febril, implicando em tratamento excessivo na maioria dos casos, pois a defervescência espontânea foi observada. No entanto, também teria levado a um diagnóstico precoce e, portanto, ao início mais precoce da terapia, na maioria dos episódios.

Os focos de infecção mais identificados foram infecção do trato respiratório, mucosite, cateter venoso central e infecção gastrointestinal (A1, A3, A4, A6, A7, A9, A10, A11). O trato respiratório foi o principal foco de infecção, sendo que no artigo A10, dos 70 focos identificados, 41,4% foram pneumonias, 14,2% infecções da cavidade oral, 14,4% infecções de pele, 10% intra-abdominais e 4,2% relacionadas a cateteres venosos centrais. Esses dados foram similares em A1, A4 e A9, onde os casos de infecção do trato respiratório (alto e baixo) foram os principais, 31%, 55,6% e 27% dos focos identificados, respectivamente. No artigo A1, o foco infeccioso foi identificado em 58% dos casos, sendo 31% respiratório (alto ou baixo), 20% digestivo (alto ou baixo), 6% associado a cateter e 1% celulite. O trabalho A4 identificou 11 focos de infecção (65% de identificação do foco infeccioso), sendo os principais infecção do trato respiratório superior (33,3%), mucosite (27,3%) e gastroenterites (14%). No artigo A9 os focos foram identificados em 70% dos pacientes com LMA e 76,5% com LLA, sendo a bacteremia (23%), respiratório (27%) e digestivo os mais comuns na LMA e respiratório (41%), digestivo (28%) e bacteremia (13% na LLA. A mucosite foi o principal foco de infecção identificado no A6, sendo responsável por 33,4% dos casos. A infecção associada a cateter venoso central variou de 1,3% a 7%.

O cateter venoso central estava presente em 71,3% dos pacientes no estudo A4, sendo 17,3% eram cateteres totalmente implantados e 75,7% outros tipos de cateteres venosos centrais. Foi identificada uma presença maior de cateteres venosos no artigo A2, sendo que 93% da amostra tinha um cateter totalmente implantado, 2% cateter tunelizado e <1% cateter de curta permanência. O estudo A4 utilizou como valor  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  (axilar) para definição de pico febril. Além do CVC, histórico de neutropenia prévia, cultura positiva nos 3 meses anteriores, febre acima de  $39^{\circ}\text{C}$  e tempo de diagnóstico foram considerados fatores de risco para eventos adversos. O artigo A2, randomizado, avaliou temperaturas de  $>38,5^{\circ}\text{C}$  a  $>39,0^{\circ}\text{C}$ , apresentou a mesma distribuição de cateteres nos grupos, mas sem discussão da relação do dispositivo como fator de risco. Um estudo prospectivo (A10), com 74% dos pacientes com diagnóstico de tumores hematológicos (183 pacientes), identificou como fatores de risco significativos para a ocorrência de evento adverso: a presença de foco significativo de infecção, contagem absoluta de fagócitos  $<100/\text{mm}^3$ , febre maior que  $39^{\circ}\text{C}$  (oral), febre mais que 5 dias e infecção prévia documentada. Uma coorte retrospectiva (A4), onde 61,3% dos 150 pacientes tinham o diagnóstico de leucemia, identificou como fatores de risco para bacteremia, a presença de cultura positiva nos últimos três meses e ocorrência episódios de NF prévia.

Os estudos retrospectivos A1 (axilar), A4 (oral) e A6 (axilar) identificaram o trato respiratório como principal foco de infecção, mas a associação valor de temperatura e o foco infeccioso identificado não foram avaliados. A associação da bacteremia com a temperatura <math><39^{\circ}\text{C}</math> (timpânico), também foi identificada no estudo randomizado multicêntrico (A2), onde ocorreu um maior número de diagnósticos nos pacientes com a temperatura definida acima de

O perfil dos microrganismos isolados em amostras sanguíneas foi semelhante entre os trabalhos, sendo o, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Streptococcus* grupo *viridans* e *Enterobacter* os mais frequentes. No artigo A4, 7,3% dos pacientes com acesso venoso central, tiveram cultura positiva, sendo que 45,5% foram por *Staphylococcus coagulase negativa*, *Escherichia coli* (27,2%), *Klebsiella pneumoniae* (18,1%) e *Pseudomonas aeruginosa* (9,0%), sendo que o primeiro microrganismo corrobora com outras observações (A6, A7, A9). Dois trabalhos (A1 e A9), tiveram a predominância de *Streptococcus* grupo *viridans* nas suas amostras, sendo que no artigo A1, o agente foi isolado em 14,5% das bacteremias. O artigo A9 encontrou uma diferença significativa na infecção por esse microrganismo entre os pacientes com LMA e LLA, das 23 infecções, 19 (82,6%) foram nos pacientes com LMA ( $p<0,001$ ). Nesta revisão, observou-se que, entre os estudos que descreveram os microrganismos, houve a predominância de bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo *viridans*), mas sem descrição da associação do perfil bacteriológico com a temperatura corporal. Um estudo com população de pacientes apenas com episódios de bacteremia com *Streptococcus* grupo *viridans*, identificou em sua amostra, uma média de 6 dias de febre e uma evolução de 26% para sepse, e utilizou a temperatura para febre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  uma única mensuração, ou  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  em duas mensurações separadas em 1h. Por outro lado, a presença de Gram-negativas (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *A. baumannii*, *E. coli*) foi identificada em 47,2% da amostra no artigo A6. Os autores ainda ressaltaram que o tempo de febre médio foi de três dias, com definição de febre com temperatura corporal  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ou acima de  $37,5^{\circ}\text{C}$  por 1h, e o principal foco foi mucosite (33,4%).

Quanto aos fatores de risco, o artigo A3 apresentou a quimioterapia de indução e o uso de CVC como fatores de risco para o choque ( $p<0,001$ ). Os fatores de risco para bacteremia no

paciente com neutropenia febril também foram descritos no artigo A4, sendo a neutropenia grave na admissão, cultura de sangue periférico ou refluído de cateter venoso central positivas nos 3 meses anteriores, presença de cateter venoso central, episódios anteriores de NF, hipotensão, taquicardia e taquipneia, todos com significância estatística ( $p=0,03$ ). O artigo A10, identifica maior risco de pacientes com LMA comparados a pacientes com LLA, com diferença estatística ( $p<0,001$ ). Na análise multivariada, os autores, descrevem que os fatores de risco com significância estatística para os eventos adversos foram infecção nos últimos 6 meses ( $p<0,011$ ), presença de foco infeccioso ( $p<0,001$ ), neutrófilos  $<100/\text{mm}^3$ , temperatura (Oral) maior que  $>39^\circ\text{C}$  ( $p=0,007$ ) e febre com duração maior que 5 dias ( $p<0,001$ ).

Oito artigos (A1, A2, A3, A4, A6, A9, A10, A11) discutiram sobre variáveis associadas com evolução da neutropenia febril, incluindo sepse e mortalidade como as mais frequentes. O eventos adversos graves foram discutidos nos trabalhos A1 (necessidade de suporte ventilatório, sepse, internação em UTI, mortalidade), A2 (óbito, admissão em UTI, alta dependência de suporte clínico, bacteremia, sepse), A3 (Oxigenoterapia, ventilação mecânica, choque, admissão em UTI, disfunção renal, disfunção hepática), A9 (admissão em UTI, sepse, mortalidade), A10 (Infecção com confirmação microbiológica, óbito, admissão em UTI, preocupação da equipe assistencial) e A11 (bacteremia, pneumonia, infecção com confirmação microbiológica). Sepse e bacteremia foram as variáveis mais estudadas, presente entre 12% a 40% das amostras estudadas. Esses eventos (óbito, admissão em UTI, alta dependência de suporte clínico, bacteremia, sepse) foram reportados em 20% dos casos no artigo A2, sendo que a bacteremia ocorreu em 77% e a sepse em 30,5%. Uma porcentagem menor de eventos adversos foi identificada no A10, 8% em complicações graves (obstrução intestinal subaguda, enterocolite necrosante, hematemese, meningite, hemorragia subdural e anasarca). O artigo A3 identificou os eventos adversos graves em 20% da amostra, e entre eles o choque identificado em 86,9%, a oxigenoterapia foi administrada em 95,6% e 67,8% foi admitido em UTI.

Dentro dos eventos adversos graves, a mortalidade (A1, A2, A3, A5, A7, A8, A9, A10, A11) teve uma variação entre 3% e 9,4%. Houve uma diferença na mortalidade entre pacientes com LMA (3%) e LLA (1,2%), mas sem significância estatística ( $p=0,576$ ). A necessidade de cuidados intensivos também foi maior nos pacientes com LMA (26%) em comparação com LLA (22,2%), mas sem significância estatística. No trabalho A3, foi identificado que 67,8% dos pacientes com eventos adversos graves foram admitidos em unidade de terapia intensiva. Uma diferença também foi identificada entre o diagnóstico de LMA e LLA no trabalho A9, sendo que os pacientes com LMA tiveram mais internações em CTI, 25,4% ( $p<0,001$ ).

## DISCUSSÃO

Os parâmetros de temperatura para definição de febre apresentados pelos estudos selecionados variaram de  $>38,3^{\circ}\text{C}$  a  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , quando valor único de mensuração, e na febre persistente por 1h com valores de  $>37,5^{\circ}\text{C}$  a  $38,0^{\circ}\text{C}$ . O estudo randomizado, multicêntrico (A2), com uma amostra de 259 pacientes nos 6 centros estudados, não identificou diferença nos desfechos quando comparado o grupo  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  e  $39^{\circ}\text{C}$ . No entanto, a utilização do limite de  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  aumentaria o número de casos de NF, com isso, o tratamento seria implementado mais precocemente, o que pode ser visto como vantagem ao se considerar a vulnerabilidade imunológica dessa população. Os trabalhos não comparam os diferentes métodos de mensuração da temperatura, observa-se uma maior utilização da verificação da temperatura em região axilar, seguida da oral e timpânica.

O valor de temperatura semelhante com definição de febre acima de  $\geq 38,4^{\circ}\text{C}$ , foi encontrado em um estudo observacional prospectivo, com uma amostra de 39 pacientes, que trabalhou com diferentes temperaturas limites para a definição de febre, ambos com mensuração da temperatura timpânica. Os trabalhos apresentaram definições metodológicas diferentes, sendo um deles com a categorização da temperatura em dois grupos e o outro estudo com valores de temperatura estratificados em cinco grupos, mas obtiveram valores finais semelhantes. Considera-se que o parâmetro de temperatura entre  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  a  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  foi o intervalo mais avaliado para o diagnóstico de NF nos trabalhos descritos. É importante destacar que a literatura critica o uso da temperatura timpânica nessa população devido à maior chance de erro de leitura (idade da criança, posicionamento inadequado do termômetro, excesso de cera, variabilidade anatômica do canal auditivo)<sup>35, 36</sup>.

Diretrizes descrevem que evidências de baixa qualidade, sugerem que definir febre como temperatura  $>39,0^{\circ}\text{C}$  (em vez de  $>38,0^{\circ}\text{C}$ ) aumenta o valor preditivo positivo de neutropenia e febre para bacteremia, infecção grave e eventos adversos. No entanto, o aumento na especificidade aumenta o risco de diagnóstico tardio e mortalidade<sup>37</sup>.

Embora muitos estudos não apresentem associação entre o grau de elevação de temperatura e o foco de infecção, talvez pelo tamanho amostral, alguns estudos sugerem essa possibilidade. Na revisão aqui apresentada três coortes retrospectivas (A1, A4, A6), com casuística inferior a 150 pacientes, embora tenham identificado valores maiores de temperatura associados a foco pulmonar, não houve a mesma associação em relação a bacteremia. No entanto, estudo com delineamento prospectivo e maior número de casos (A10), identificou a

temperatura  $>39^{\circ}\text{C}$  como fator de risco tanto para bacteremia como para pneumonia. Os demais artigos selecionados não comparam o foco em relação à temperatura corporal. Os achados conflitantes apontam para uma lacuna do conhecimento científico relacionado ao paciente neutropenia febril que pode estar sendo intensificada pela ausência de parametrização metodológica na definição/ avaliação da febre.

Os fatores de risco são importantes para identificação dos pacientes com desfechos clínicos graves, principalmente choque séptico e óbito, para intervenção e início de antimicrobianaoterapia precoces. De acordo com o ILAS<sup>38</sup>, realizar rastreio com pesquisa de foco infeccioso ou sepse, favorece o prognóstico.

A utilização de CVC variou entre os estudos, com 17 a 96% dos pacientes possuíam um tipo de dispositivo central (Cateter totalmente implantado, cateter venoso central de curta permanência, tunelizado). Segundo Mermel<sup>39</sup>, a presença de um CVC (totalmente implantado, cateter tunelizado ou PICC) aumenta o risco de infecção nos pacientes oncológicos, o que corrobora no estudo A4, que identificou a presença de CVC como fator de risco para bacteremia em crianças com NF. Embora uma crença generalizada de que a presença do CVC seja um fator de risco para desfechos favoráveis na neutropenia febril, a literatura parece apontar para a importância dos cuidados preventivos desses dispositivos, muito mais do que sua simples presença, considerando a multiplicidade de quebras de barreira que esses pacientes apresentam. Nenhum dos artigos discutiu avaliou o valor de temperatura como fator de risco para infecção associada ao cateter.

O perfil microbiológico foi semelhante entre os estudos avaliados, com o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Streptococcus grupo viridans* e *Enterobacter* os principais microrganismos. De acordo com o IDSA<sup>5</sup>, espécies de bactérias Gram negativas resistentes a medicamentos levam a um aumento do número de infecções em pacientes neutropênicos febris. A identificação do microrganismo é ideal para direcionamento do antimicrobiano, evitando terapia empírica de amplo espectro prolongada. A curva térmica e o valor de temperatura necessitam mais estudos para serem considerados como marcadores do perfil microbiológico e direcionamento do tratamento.

Em relação aos eventos adversos e desfechos, um estudo prospectivo observacional (A11) e um prospectivo (A10), identificaram uma porcentagem maior desses eventos no grupo de pacientes com temperatura corporal  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ , mensuração associada como fator de risco. Já o estudo randomizado A2, identificou que ao utilizar o limite de temperatura  $38,5^{\circ}\text{C}$ , foi

diagnosticado maior número de eventos adversos, principalmente bacteremia, sepse grave, admissão em UTI, alta dependência ou cuidado crítico para suporte orgânico, em relação ao grupo de  $>39^{\circ}\text{C}$ . No entanto, a heterogeneidade das populações e da metodologia empregada para a avaliação da temperatura corporal dificulta a comparação entre os estudos no que se refere à tentativa de identificação de fatores de risco comuns que possam prever desfechos desfavoráveis com base na curva térmica do paciente.

Quando abordado a necessidade de internação em UTI, 67,8% dos pacientes com evento adverso severos, foram admitidos em cuidados intensivos (A3), o estudo trabalhou com pacientes diagnosticados com LLA, LMA e linfoma e utilizou o valor de  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  (Oral) para definição de febre. Outro estudo (A1) realizado em uma amostra de 91 pacientes, apresentou porcentagem de admissão em UTI de 26%, mas com uma população de pacientes apenas com episódios de bacteremia com *Streptococcus* grupo *viridans* e com temperatura acima de  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (Axilar) para definição de febre. Foi encontrado uma diferença nas taxas de admissão em UTI, entre os pacientes com LMA e LLA, em um estudo prospectivo multicêntrico com 506 pacientes (A9), sendo a maior taxa encontrada nos pacientes com LMA (25,4%). Somente um trabalho apresentou o valor de temperatura com associação a internação em UTI, evidenciando que pacientes com a temperatura limite de  $38,5^{\circ}\text{C}$ , foram mais admitidos em cuidados intensivos em relação a temperatura mais alta ( $>39^{\circ}\text{C}$ ).

O principal desfecho a ser evitado é o óbito, observou-se uma variabilidade na taxa de mortalidade, de 1,2% a 9,4%. A coorte retrospectiva com a taxa de 9,4% de mortalidade, foi realizada com 96 pacientes com o diagnóstico de LLA, em estudo (A7) que utilizou o valor  $>38^{\circ}\text{C}$  (Axilar) como única mensuração única. Essa taxa foi menor no estudo multicêntrico (A9) que comparou as características entre LLA e LMA, foi utilizado o valor de  $>38,5^{\circ}\text{C}$  (Axilar), também com mensuração única e observada taxa de mortalidade de 1,2% em pacientes com LLA e 3% com LMA. A mortalidade geral (doenças hematológicas e tumores sólidos) foi de 3,7%. Não foi apresentado diferença na mortalidade relacionado à temperatura corporal.

A falta de um parâmetro de definição da febre, o método de mensuração e pequenas amostras nos trabalhos dificultam a comparação entre os resultados apresentados, o que gera efeito na discussão dos fatores associados. Trabalhos que possam trazer uma análise sobre uma temperatura ideal para utilização como parâmetro, em estudos de coorte ou com uma amostra mais robusta, podem favorecer o melhor entendimento do limite de temperatura corporal e os fatores de risco para eventos adversos.

## CONCLUSÃO

O valor da temperatura na literatura é variável, observando que tendeu ao diagnóstico a partir dos valores de  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (Axilar) e  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  (Oral) quando mensuração única, sem consenso nos estudos selecionados. Os fatores de risco relacionados ao choque e a bacteremia no paciente neutropênico foram a neutropenia severa a admissão, cultura positiva periférica anterior em linhas venosas nos 3 meses anteriores, presença de cateter venoso central, episódios anteriores de NF, hipotensão, taquicardia, taquipneia, indução por quimioterapia. Evidências mais robustas, ou trabalhos que relacionem valores de curva térmica com os desfechos clínicos do paciente, podem ser importantes na construção da estratificação do paciente oncológico pediátrico.

## REFERÊNCIAS

1. Lehnbecher, T; Robinson P; Fisher, B; 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*, 2017; 35: 2082–94.
2. Haeusler, G; Thursky, K; Mechinaud, F; et al. Predicting infectious complications in children with cancer: an external validation study. *Br J Cancer*, 2017;117:171–8.
3. Cancer Institute Nsw. Paediatric fever and neutropenia [internet]. NSW Government. 2018 [cited 2021 Aug 03]. Available from: <https://education.eviq.org.au/courses/paediatric/paediatric-fever-and-neutropenia>.
4. Northcott, K; Gibson, K; Peters, MDJ. Nurse-initiated protocols in the emergency department management of pediatric oncology patients with fever and suspected neutropenia: a scoping review protocol. *JBIC Evid Synth*, 2021; 19(5):1243–1250.
5. Freifeld, AG; Bow, EJ; Sepkowitz, KA; Boeckh, MJ; Ito, JI; 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. *Clin Infect Dis*, 2011; 52: e56–93.
6. Kara, SS; et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turk J Med Sci*, 2019; 49: 1198-1205.
7. Melgar, M; et al. Guidance Statement for the Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Patients Receiving Cancer-Directed Therapy in Central America and the Caribbean - American Society of Clinical Oncology. *JCO Global Oncology*, 2020; 6:508-517.
8. Herd, F; Bate, J; Chisholm, J; Johnson, E; Phillips, B. Variation in practice remains in the UK management of pediatric febrile neutropenia. *Arch Dis Child*, 2016;101:410–1.

9. Haeusler, MG. et al. Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. / *E Clinical Medicine* 18, 18 (2020;) 100220.
10. Klustersky, J; Naurois, J; Rolston, K; et al; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2016;27(suppl 5):v111-v118.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, version 2. 2017. National Cancer Comprehensive Network website. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf).
12. NICE. CG151 Neutropenic sepsis: full guideline. 2019. NICE [http:// www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/) (accessed 23 Mar 2021).
13. Gibson, F; Chisholm, J; Blandford, E; Donachie, P; Hartley, J; et al. Developing a national 'low risk' febrile neutropenia framework for use in children and young people's cancer care. *Support Care Cancer*, 2013; 21: 1241–1251.
14. Bate, J; Gibson, F; Selwood, K; Skinner, R; Phillips, B; et al. A reaudit of current febrile neutropenia practice in UK paediatric oncology centres prior to implementation of NICE guidance. *Arch Dis Child*, 2013; 98: 315–316.
15. Ammann, RA; Tissing, WJ; Phillips, B. Rationalising the approach to children with fever in neutropenia. *Curr Opin Infect Dis*, 2012; 25: 258–265.
16. Binz, P; Bodmer, N; Leibundgut, K; Teuffel, O; Niggli, FK; et al. Different fever definitions and the rate of fever and neutropenia diagnosed in children with cancer: A retrospective two-center cohort study. *Pediatr Blood Cancer*, 2013; 60: 799–805.
17. Ammann, RA; Teuffel, O; Agyeman, P; Amport, N; Leibundgut, K. The Influence of Different Fever Definitions on the Rate of Fever in Neutropenia Diagnosed in Children with Cancer. *PLoS ONE*. 2015;10(2).
18. Scheler, M; et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection*, 2020; 48:607–618.
19. NICE. NG143. Fever in under 5s: assessment and initial management. 2019.
20. Erdem, N; et al. The comparison and diagnostic accuracy of different types of thermometers. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2021; 63: 434-442. ▪ May-June 2021.
21. Souza, MT; Silva, MD; Carvalho, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 2010; 8 (1 Pt 1): 102-6.

22. Russell, CL. An overview of the integrative research review. *Prog Transplant*. 2005;15(1):8-13.
23. Anima Educação, Revisão Bibliográfica Integrativa: a pesquisa baseada em evidências. 2014. Disponível em: [http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual\\_revisao\\_bibliografica-sistemática-integrativa.pdf](http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistemática-integrativa.pdf). Acesso: 24/08/2021.
24. Vandembroucke, JP; Von Elm, E; Altman, DG; Gøtzsche, PC; Mulrow, CD; Pocock, SJ; et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805-35.
25. Von Elm, E; Altman, DG; Egger, M; Pocock, SJ; Gøtzsche, PC; Vandembroucke, JP; et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7.
26. Cortes, D; Maldonado, ME; Rivacoba, MC; Maza, V; Valenzuela, R; et al. Caracterización clínica y microbiológica de episodios de bacteriemia por *Streptococcus* grupo viridans en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo. *Rev Chilena Infectol* 2020; 37 (4): 383-388.
27. Koenig, C; Bodmer, N; Agyeman, PKA; Niggli, F; Adam, C; Ansari, AMRC; et al. 39-0°C versus 38-5°C ear temperature as fever limit in children with neutropenia undergoing chemotherapy for cancer: a multicentre, cluster-randomised, multiple-crossover, non-inferiority trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 495-502.
28. Thangthong, J; Anugulruengkitt, S; Lauhasurayotin, S; Chiengthong, K; Poparn, H; Sosothikul, D. Predictive Factors of Severe Adverse Events in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020; 21 (12), 3487-3492
29. Santos, SF; Herrera, AQ; Pacheco, YF; Zamora, MGL; Coelho, GR; Morales, CEAM; et al. Piperacillin/Tazobactam in continuous infusion versus intermittent infusion in children with febrile neutropenia. *Rev Invest Clin*. 2019;17:283-90.
30. Kar, YD; Özdemir, ZC; Bör, O. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52: 213-20.
31. Özdemir, N; Tüysüz, G; Yantri, L; Erginöz, E; Apak, H; Özkan, A; et al. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. *Turk Pediatri Ars* 2016; 51: 79-86.
32. Köse, D; Emiroglu, M; Köksal, Y. High-risk febrile neutropenia and its management in children with solid tumors and lymphoma. *Turk J Med Sci* (2015) 45: 655-662.

33. Ducasse, K; Fernández, JP; Salgado, C; Álvarez, AM; Avilés, CL; Becker, A; et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (3): 333-338.
34. Prasad, M; Chinnaswamy, G; Arora, B; Vora, T; Hawaldar, R; Banavali, S. Risk predictors for adverse outcome in pediatric febrile neutropenia: Single center experience from a low and middle-income country. *Indian Journal of Cancer*. 2014:51-4
35. Dante, A; Gaxhja, E; Masotta, V; La Cerra, C; Caponnetto, V; Petrucci, C; Lancia, L. Evaluating the interchangeability of infrared and digital devices with the traditional mercury thermometer in hospitalized pediatric patients: an observational study. *Sci Rep*. 2021 Aug 23;11(1):17014.
36. Bultas, MW; Wehr, A. What Is "Hot" and What Is Not: Thermometers and Fever Control. *NASN Sch Nurse*. 2021 Mar;36(2):110-117.
37. NICE. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients:evidence review. 2012.
38. Weiss, SL; et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* (2020) 46 (Suppl 1):S10–S67
39. Mermel, LA; et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 July 1; 49(1): 1–45.