

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 08/07/2028.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” FACULDADE DE MEDICINA

Mariana Costa Zoqui

O Impacto da "Hora de ouro" no desfecho do paciente oncológico pediátrico febril

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina (Área de Concentração: Pediatria).

Orientadora: Prof. Dra. Joelma Gonçalves Martin

Coorientadora: Prof. Dra. Manuella Pacifico de Freitas Segredo.

Botucatu, 2026

Mariana Costa Zoqui

O Impacto da "Hora de ouro" no desfecho do paciente oncológico pediátrico febril

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina (Área de Concentração: Pediatria).

Orientadora: Prof. Dra. Joelma Gonçalves Martin

Coorientadora: Prof. Dra. Manuella Pacifico de Freitas Segredo

Botucatu, 2026

Ficha Catalográfica

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

Z88i

Zoqui, Mariana Costa

O Impacto da "Hora de Ouro" no desfecho do paciente oncológico pediátrico febril / Mariana Costa Zoqui.

Botucatu, 2026

69 p. : tabs. + e-book

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Joelma Gonçalves Martin

Coorientadora: Manuella Pacifico de Freitas Segredo

1. Neutropenia febril. 2. Câncer infantil. 3. Hora de Ouro. 4. Seps. 5. Febre. I. Título.

Mariana Costa Zoqui

O Impacto da "Hora de ouro" no desfecho do paciente oncológico pediátrico febril

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina de Botucatu, para obtenção do título Mestre em
Medicina.

Área de Concentração: Pediatria.

Data da defesa: 08/07/2026.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Joelma Gonçalves Martin

UNESP – Faculdade Medicina de Botucatu

Prof. Dr. Haroldo Teófilo de Carvalho

UNESP – Faculdade Medicina de Botucatu

Prof. Dr. Roberto Augusto Plaza Teixeira

FMUSP - Faculdade de Medicina de São Paulo

Prof. Dr. Fábio Campos Joly

UNESP – Faculdade Medicina de Botucatu

Prof. Dr. João Carlos Batista Santana

UFRGS – Faculdade de Medicina do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Marco e Fabiana, que nunca mediram esforços para garantir meu acesso à educação e que me ensinaram, pelo exemplo, o verdadeiro significado de responsabilidade, dedicação e do amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço pela oportunidade de fazer parte de uma grande universidade como a Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - FMB e de poder trabalhar com grandes mestres e inspirações enquanto pessoas e profissionais na área de Pediatria.

E agradeço também pelo apoio da minha família e pelas excelentes amizades que tive o prazer de realizar nessa jornada.

Qualquer conquista seria irrelevante se não pudesse compartilhá-la com vocês.

RESUMO

Introdução: A neutropenia febril (NF) é uma das principais complicações do tratamento oncológico pediátrico. E a estratégia da "Hora Dourada" recomenda o início precoce da antibioticoterapia para reduzir desfechos desfavoráveis dessa complicação. **Objetivos:** Descrever e correlacionar os intervalos de tempo envolvidos no manejo do evento febril em pacientes oncológicos pediátricos com seus desfechos clínicos. Avaliar o tempo para administração da antibioticoterapia e caracterizar aspectos assistenciais relacionados ao atendimento desses pacientes. **Metodologia:** Estudo observacional, prospectivo e analítico realizado entre maio de 2024 e maio de 2026 em hospital universitário terciário. Foram analisados 65 eventos febris em 27 pacientes oncológicos pediátricos em tratamento quimioterápico. **Resultados:** A neutropenia febril correspondeu a 58% dos eventos, enquanto 42% foram hipertermias isoladas. As leucemias foram as neoplasias mais frequentemente associadas aos eventos febris. Houve atraso superior a três horas para procura de atendimento em 41,5% dos episódios, principalmente por dificuldades de transporte. O tempo mediano entre a triagem e a administração do antibiótico foi de 55 minutos. Pacientes com neutropenia febril apresentaram maior tempo de internação que aqueles com hipertermia isolada (7 versus 4 dias; $p=0,04$). Entre pacientes com neutropenia grave/profunda, o atraso superior a três horas para chegada ao hospital associou-se a maior tempo de internação ($p=0,018$). Houve apenas uma internação em UTI e nenhum óbito. **Discussão:** Embora os atrasos pré-hospitalares tenham sido frequentes, o desempenho intra-hospitalar mostrou-se adequado, com tempos compatíveis às recomendações da "Hora Dourada". O impacto do atraso foi mais evidente nos pacientes com neutropenia grave ou profunda, reforçando a importância do acesso precoce ao atendimento especializado. **Conclusão:** A neutropenia febril foi o evento febril mais frequente e associou-se a maior tempo de internação. O principal atraso ocorreu antes da chegada ao hospital, enquanto a antibioticoterapia foi administrada em tempo adequado após a triagem. Os achados reforçam a importância da educação familiar e da redução das barreiras de acesso aos serviços de saúde.

PALAVRAS CHAVES: neutropenia febril; câncer infantil; febre;

ABSTRACT

Introduction: Febrile neutropenia (FN) is one of the main complications of pediatric cancer treatment. The "Golden Hour" strategy recommends the early initiation of antibiotic therapy to reduce unfavorable outcomes of this complication. **Objectives:** To describe and correlate the time intervals involved in the management of febrile events in pediatric cancer patients with their clinical outcomes. To evaluate the time to administration of antibiotic therapy and characterize care aspects related to the treatment of these patients. **Methodology:** Observational, prospective, and analytical study conducted between May 2024 and May 2026 in a tertiary university hospital. Sixty-five febrile events in 27 pediatric cancer patients undergoing chemotherapy were analyzed. **Results:** Febrile neutropenia accounted for 58% of events, while 42% were isolated hyperthermias. Leukemias were the neoplasms most frequently associated with febrile events. There was a delay of more than three hours in seeking care in 41.5% of cases, mainly due to transportation difficulties. The median time between triage and antibiotic administration was 55 minutes. Patients with febrile neutropenia had a longer hospital stay than those with isolated hyperthermia (7 versus 4 days; $p=0.04$). Among patients with severe/deep neutropenia, a delay of more than three hours in arriving at the hospital was associated with a longer hospital stay ($p=0.018$). There was only one ICU admission and no deaths. **Discussion:** Although pre-hospital delays were frequent, intra-hospital performance was adequate, with times consistent with the "Golden Hour" recommendations. The impact of the delay was more evident in patients with severe or deep neutropenia, reinforcing the importance of early access to specialized care. **Conclusion:** Febrile neutropenia was the most frequent febrile event and was associated with a longer hospital stay. The main delay occurred before arrival at the hospital, while antibiotic therapy was administered in a timely manner after triage. The findings reinforce the importance of family education and reducing barriers to access to health services.

KEYWORDS: febrile neutropenia; childhood cancer; fever;

LISTA DE TABELAS, FLUXOGRAMAS E FIGURAS

Tabela 1 – Categorização quanto ao grau de neutropenia em CAN.

Fluxograma 1 – Principais dados avaliados e fluxo de avaliação.

Tabela 2 – Número de eventos febris por faixa etária

Tabela 3 – Fase de tratamento quimioterápico vs. número de neutrófilos

Figura 1 – Distribuição do intervalo entre a indicação médica e a administração do antibiótico segundo o tipo de paciente (hipertermia isolada vs. neutropenia febril).

Tabela 4 – Comparação entre os intervalos de tempo da aplicação da “ Hora Dourada”

Tabela 5 – Comparação do tempo de internação hospitalar entre os pacientes com Hipertermia Isolada e Neutropenia Febril

Figura 2. Distribuição do tempo de internação hospitalar segundo o diagnóstico.

Tabela 6 – Comparação entre os pacientes com neutrófilos $< 500 \text{ cél./mm}^3$ e neutrófilos $\geq 500 \text{ cél.mm}^3$, que tiveram um atraso superior a 3 horas para chegada ao serviço hospitalar, com aumento do tempo de internação.

Figura 3 – Distribuição do tempo de uso de antibiótico segundo o diagnóstico (hipertermia isolada vs. neutropenia febril).

Tabela 7 – Necessidade de associação terapêutica em eventos de hipertermia ou neutropenia febril.

Tabela 8 – Tipo de associação terapêutica em eventos de hipertermia ou neutropenia febril.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Tipos mais frequentes de Tumores em tratamento no período

Gráfico 2 – Número de Eventos Febris.

Gráfico 3 – Frequência de eventos febris por paciente

Gráfico 4 – Tipo de Evento Febril por Faixa Etária.

Gráfico 5 – Tipos de Tumores com mais eventos febris

Gráfico 6 –Tipos de Tumores Sólidos mais prevalentes.

Gráfico 7 – Tumores do Sistema Nervoso Central mais prevalentes.

Gráfico 8 – Tipos de Tumores Hematológicos mais prevalentes.

Gráfico 9 – Frequência de Eventos Febris por Estratificação de risco da LLA B comum.

Gráfico 10 – Distribuição de Eventos Febris por Fase de Tratamento das Leucemias Agudas.

Gráfico 11 – Distribuição de Eventos Febris ao longo do período estudado.

Gráfico 12 - Ocorrência de Eventos Febris por meses do ano.

Gráfico 13 – Estratificação do Grau de Neutropenia nos Eventos Febris.

Gráfico 14 – Associação Terapêutica.

Gráfico 15 – Escalonamento Terapêutico.

Gráfico 16 – Descalonamento Terapêutico.

Gráfico 17 – Perfil dos patógenos identificados.

ABREVIATÖES

ATB – Antibiótico;

CAN – Contagem Absoluta de Neutrófilos;

COVID-19 – Coronavirus Disease 2019;

DVA – Droga Vasoativa;

HC-FMB – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu;

IIQ – Intervalo Interquartil;

INCA – Instituto Nacional de Câncer;

LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda;

LMA – Leucemia Mieloide Aguda;

LNH – Linfoma Não Hodgkin;

MRSA – Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (Staphylococcus aureus resistente à metilina);

NF – Neutropenia Febril;

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido);

OR – Odds Ratio;

PCR – Proteína C Reativa;

PSR – Pronto Socorro Pediátrico;

QT – Quimioterapia;

SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade;

SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria;

SP – São Paulo;

TALE – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido;

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

UTI – Unidade de Terapia Intensiva;

VSR – Vírus Sincicial Respiratório;

°C – Graus Celsius;

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Justificativa	20
3. Objetivo	21
4. Metodologia	22
5. Resultados	27
6. Discussão	43
7. Limitações do Estudo	53
8. Conclusão	54
9. Implicações Práticas	55
10. Referências Bibliográficas	56
11. Anexos	62
a. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	63
b. Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).....	65
c. Termo De Sigilo e Confidencialidade	66
d. Questionário criado pelos autores.....	67
e. Questionário <i>St. Jude Children's Research Hospital</i>	69

1. INTRODUÇÃO

1.1. Do Câncer Infantojuvenil:

O câncer infantojuvenil compreende um conjunto heterogêneo de doenças caracterizadas pela proliferação descontrolada de células anormais, podendo acometer praticamente qualquer tecido ou órgão do organismo. Diferentemente das neoplasias mais prevalentes na população adulta, o câncer pediátrico não se associa, em geral, a fatores ambientais ou ao estilo de vida, mas sim a alterações genéticas e/ou malformações do desenvolvimento embrionário. Do ponto de vista epidemiológico, essas neoplasias apresentam predileção por células do sistema hematopoiético e dos tecidos de sustentação, destacando-se principalmente as leucemias e os linfomas, além dos tumores sólidos e das neoplasias do sistema nervoso central (1).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer infantojuvenil corresponde a uma parcela relativamente pequena do total de neoplasias malignas no Brasil, representando aproximadamente 3% de todos os tumores diagnosticados no país. Anualmente, a incidência estimada é de 134,8 casos a cada 1 milhão de crianças e adolescentes, o que equivale a cerca de 7.930 novos casos por ano. (1,2)

No entanto, apesar de raro, estima-se que a mortalidade tenha ocorrência de aproximadamente 2.581 óbitos anuais e, desse modo, o câncer é a principal causa de morte por doença entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, segundo dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde brasileiro (3,4).

Alguns dados alarmantes foram notados em uma revisão realizada pelo Instituto Desiderata entre 2017 e 2021: apenas 22,1% das crianças iniciam o tratamento entre 31 e 60 dias após o diagnóstico da neoplasia, 26,3% entre 61 e 365 dias, e 5,5% nunca chegaram a iniciar o tratamento. Esses achados demonstraram que a confirmação do diagnóstico oncológico não se traduz necessariamente no início oportuno do tratamento, uma vez que parcela significativa dos pacientes permaneceu sem acesso à terapia especializada. Isso decorre das falhas na organização e na integração da rede de atenção à saúde,

que resultam em atrasos entre o diagnóstico e o encaminhamento para serviços especializados. Nesse contexto, múltiplos esforços devem ser implementados para melhorar os índices de chance de cura de crianças e adolescentes com câncer no Brasil. (2,3)

Além disso, uma parcela significativa das crianças acometidas por neoplasias malignas não evolui a óbito em decorrência da progressão tumoral propriamente dita, mas sim por complicações associadas ao tratamento, especialmente infecções oportunistas decorrentes da imunossupressão induzida pela quimioterapia. Estudos demonstraram que as infecções foram as principais causas de morbimortalidade, mesmo diante dos avanços terapêuticos e do aumento das taxas de sobrevida global (5).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Câncer infantojuvenil**. Rio de Janeiro: INCA, [s. d.]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>. Acesso em: maio 2026.
2. DESIDERATA – INSTITUTO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER. **Panorama da oncologia pediátrica no Brasil**. [S. l.]: Instituto Desiderata, [s. d.]. Disponível em: <https://panoramadaoncologia.desiderata.org.br/>. Acesso em: maio 2026.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Mortalidade infantil e fetal: painéis de monitoramento**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [s. d.]. Disponível em: <https://svs.aims.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/infantil-e-fetal/>. Acesso em: maio 2026.
4. BASE DOS DADOS. **Mortalidade infantil e fetal – SIM**. São Paulo: Base dos Dados, [s. d.]. Disponível em: <https://basedosdados.org/dataset/5beeec93-cbf3-43f6-9eea-9bee6a0d1683>. Acesso em: maio 2026.
5. KARAVANAKI, K. et al. Infections in children with cancer: the role of the presence or absence of neutropenia. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 38, n. 4, p. 291–303, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/08880018.2021.1872555>.
6. VIEIRA FILHO, J. F. et al. Infections in children with cancer admitted in an oncology reference hospital: a cross-sectional study. **Current Microbiology**, v. 80, n. 9, art. 315, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03420-y>.
7. SHARMA, A.; JASROTIA, S.; KUMAR, A. Effects of chemotherapy on the immune system: implications for cancer treatment and patient outcomes. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 397, n. 5, p. 2551–2566, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02781-2>.
8. LI, Y. et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in bone marrow stromal cells induced by daunorubicin leads to DNA damage in hematopoietic cells. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 141, p. 30–44, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.031>.
9. SLATNICK, L. R. et al. Prevention and management of infectious complications in pediatric patients with cancer: a survey assessment across Children's Oncology Group institutions. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 72, n. 3, e31532, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.31532>.
10. LEHRNBECHER, T. et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 18, p. 2082–2094, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7017>.
11. HAEUSLER, G. M. et al. Management of fever and neutropenia in children with cancer: a survey of Australian and New Zealand practice. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 54, n. 7, p. 761–769, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpc.13899>.

12. CHAMBERS, P. et al. Patient factors and their impact on neutropenic events: a systematic review and meta-analysis. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 7, p. 2413–2424, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04773-6>.
13. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Neutropenic sepsis: prevention and management: CG151**. London: NICE, 2012. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg151>. Acesso em: 31 maio 2026.
14. GABE, C.; ALMEIDA, D. R.; SIQUEIRA, L. O. Evaluation of opportunistic infections in children suffering from leukemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 2, p. 74–79, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000017>.
15. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Manejo da febre aguda**. [S. l.]: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2021. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23229c-DC_Manejo_da_febre_aguda.pdf. Acesso em: maio 2026.
16. BEABA; ALIANÇA AMARTE; ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL. **Diretriz para diagnóstico e tratamento de pacientes oncopediátricos com neutropenia febril**. São Paulo: BEABA, [s. d.]. Disponível em: <https://beaba.org/neutropenia/>. Acesso em: maio 2026.
17. BARTON, C. D.; WAUGH, L. K.; NIELSEN, M. J.; PAULUS, S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. **Journal of Infection**, v. 71, n. 1, p. 1–9, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.026>.
18. CASTAGNOLA, E. 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. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 10, p. 1296–1304, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1086/522533>.
19. LYMAN, G. H. et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. **Cancer**, v. 116, n. 23, p. 5555–5563, 2010. DOI: 10.1002/cncr.25332.
20. KAR, Y. D.; ÖZDEMİR, Z. C.; BÖR, Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. **Turkish Archives of Pediatrics**, v. 52, n. 4, p. 213–220, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2017.5312>.
21. DABAS, A. et al. Factors associated with adverse outcome in pediatric oncology patients with febrile neutropenia: a prospective cohort study from India. **JCO Global Oncology**, v. 9, supl. 1, p. 117–117, 2023. DOI: https://doi.org/10.1200/GO.2023.9.Supplement_1.117.
22. EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. Hospital Universitário Alcides Carneiro. **Neutropenia febril em oncologia pediátrica**. Versão 1. Campina Grande: HUAC-UFCG/EBSERH, 2024. Protocolo clínico PRT.UHHO.016. Emitido em 26 fev. 2025. Disponível em: https://intranet.ebserh.gov.br/sites/default/files/produtos-de-conhecimento/2025-02/PRT.UHHO_.016%20Neutropenia%20Febril%20em%20Oncologia%20Pedi%C3%A1trica%20v.1.

23. CAMPBELL, K. et al. G-CSF primary prophylaxis use and outcomes in patients receiving chemotherapy at intermediate risk for febrile neutropenia: a scoping review. **Expert Review of Hematology**, v. 15, n. 7, p. 619–633, 2022. DOI: 10.1080/17474086.2022.2093712.
24. GOULD ROTHBERG, B. E. et al. Oncologic emergencies and urgencies: a comprehensive review. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 6, p. 590–615, 2022. DOI: 10.3322/caac.21727.
25. JANSSENS, K. J. L. et al. Evaluation of risk stratification strategies in pediatric patients with febrile neutropenia. **Jornal de Pediatria**, v. 97, n. 3, p. 302–308, 2021. DOI: 10.1016/j.jped.2020.05.002.
26. FREIFELD, A. G. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the IDSA. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 4, p. e56–e93, 2011.
27. ROSENBERG, P. S. et al. Incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF. **Blood**, v. 107, n. 12, p. 4628–4635, 2006. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4370.
28. WISPLINGHOFF, H. et al. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 9, p. 1103–1110, 2003. DOI: 10.1086/374339.
29. SANDHERR, M. et al. 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin in adult neutropenic patients. **The Lancet Regional Health – Europe**, v. 51, art. 101214, 2025. DOI: 10.1016/j.lanepe.2025.101214.
30. MCCURDY, M. T. et al. Oncologic emergencies, part II: neutropenic fever, tumor lysis syndrome and hypercalcemia of malignancy. **Emergency Medicine Practice**, v. 12, n. 3, p. 1–22, 2010.
31. MELENDEZ, E. et al. Risk of serious bacterial infection in isolated and unsuspected neutropenia. **Academic Emergency Medicine**, v. 17, n. 2, p. 163–167, 2010. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2009.00649.x.
32. MENEZES, M. I. B. R. et al. Manejo da neutropenia febril em pacientes oncológicos: abordagens diagnósticas e terapêuticas emergenciais. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 7, n. 6, p. 382–397, 2025. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n6p382-397>.
33. RAMPHAL, R. et al. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, suppl. 1, p. S25–S31, 2004. DOI: 10.1086/383048.
34. OLIVEIRA, A. L. et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multidrug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 39, n. 12, p. 775–781, 2007. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705677.
35. SÁNCHEZ, G. B. et al. Diagnosis and treatment of febrile neutropenia in oncohematological patients. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 36, n. 4, e1285, 2020.
36. ALALI, M. et al. Pediatric febrile neutropenia: change in etiology of bacteremia and clinical outcomes. **Journal of Pediatric**

- Hematology/Oncology**, v. 42, n. 6, p. e445–e451, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001814>.
37. WEISS, S. L. et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 11, p. 2409–2417, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000509>.
 38. LEHRNBECHER, T. et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in pediatric patients: 2023 update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 9, p. 1774–1785, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02224>.
 39. GONZALEZ, M. L. et al. The Golden Hour: sustainability and clinical outcomes of adequate time to antibiotic administration in children with cancer and febrile neutropenia. **JCO Global Oncology**, v. 7, p. 659–670, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1200/GO.20.00578>.
 40. TEUFFEL, O.; ETHIER, M. C.; ALIBHAI, S. M. H.; BEYENE, J.; SUNG, L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 11, p. 2358–2365, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq745>.
 41. SERRA-CAMPOS, A. O. et al. Chemotherapy-induced febrile neutropenia: risk factors, prophylaxis and management with filgrastim in oncology patients. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 10, e14375, 2023. DOI: 10.2217/fon-2018-0814
 42. HORNER, Christine; HORNER, Andreas. Characterization of oncological-hematological patients hospitalized with febrile neutropenia after chemotherapy in a university hospital. **Saúde (Santa Maria)**, Santa Maria, v. 49, n. 2, e74075, 2023. DOI:10.5902/2236583474075. Disponível em: <https://doi.org/10.5902/2236583474075>
 43. DIAS, Gizele Geraldo; ORTEGA, José Roberto. **Analysis of infections in oncological patients with febrile neutropenia: integrative review**. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 7, n. 11, p. 1673–1693, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n11p1673-1693.
 44. SCHÖNING, S. et al. Infections during non-neutropenic episodes in pediatric cancer patients: results from a prospective study in two major large European cancer centers. **Antibiotics**, Basel, v. 11, n. 7, art. 900, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070900>.
 45. WILLIAMS, L. A.; RICHARDSON, M.; MARCOTTE, E. L.; POYNTER, J. N.; SPECTOR, L. G. Sex ratio among childhood cancers by single-year of age. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 66, n. 6, e27620, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.27620>.
 46. LEKSHMINARAYANAN, A. et al. National trends in hospitalization for fever and neutropenia in children with cancer, 2007–2014. **The Journal of Pediatrics**, v. 202, p. 231–237.e3, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.056>.
 47. DESIDERATA – INSTITUTO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER. Número de hospitais habilitados em oncologia pediátrica no Brasil, 2024. In: DESIDERATA – INSTITUTO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER. **Panorama da oncologia pediátrica no Brasil**. [S. l.]: Instituto Desiderata, 2024. Dados do Ministério da Saúde e da Portaria SAES/MS n. 688, de 2023. Disponível em: <https://panoramadaoncologia.desiderata.org.br/>. Acesso em: maio 2026.

48. DELEBARRE, M. et al. Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor. **Journal of Infection**, v. 79, n. 2, p. 95–100, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.06.008>.
49. INABA, Hiroto et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 2, p. 386–392, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.32205-7>.
50. WANG, M.; BI, Y.; FAN, Y.; FU, X.; JIN, Y. Global incidence of childhood cancer by subtype in 2022: a population-based registry study. **EClinicalMedicine**, v. 89, art. 103571, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103571>.
51. SAITO, T. et al. Impact of acute lymphoblastic leukemia induction therapy: findings from metabolomics on non-fasted plasma samples from a biorepository. *Metabolomics*, v. 17, n. 7, art. 64, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11306-021-01814-2>.
52. HAYASHI, H. et al. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a historical perspective. **Cancers**, Basel, v. 16, n. 4, art. 723, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16040723>.
53. KARADOĞAN, M.; MUTLU, F. T. Analyse of febrile neutropenia attacks in children with acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Pediatric Academy**, v. 4, n. 3, p. 81–86, 2023. DOI: <https://doi.org/10.4274/jpea.2023.225>.
54. GUPTA, S. et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. **British Journal of Cancer**, v. 100, n. 7, p. 1026–1031, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604964>.
55. SILVA-NUNES, F.; SANTOS, A. M. Challenges to the provision of specialized care in remote rural municipalities in Brazil. **International Journal for Equity in Health**, v. 21, n. 1, art. 176, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12939-022-01775-7>.
56. MONTEIRO, C. N. et al. Use, access and equity in health care services in São Paulo, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 4, e00078015, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00078015>.
57. MORGAN, J. E.; PHILLIPS, B.; HAEUSLER, G. M.; CHISHOLM, J. C. Optimising antimicrobial selection and duration in the treatment of febrile neutropenia in children. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 1283–1293, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S238567>.
58. BOURGEOIS, W. et al. Outpatient management of fever and neutropenia in low-risk children with solid tumors: a quality improvement initiative. **Pediatric Quality & Safety**, v. 9, n. 5, e771, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1097/PQ9.0000000000000771>.
59. SANTOLAYA, M. E. 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. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 18, p. 3784–3789, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.078>.
60. GÜNEŞ, D.; MUTAFOĞLU, K.; ÇETINKAYA, H.; ARSLAN, H.; ÇAKIR, D.; OLGUN, N. Febrile neutropenic episodes in children with lymphoma and malignant solid tumors. **Journal of Pediatric Infection**, v. 4, n. 1, p. 1–8, 2010.

61. BURGERS, P. G.; PIETERS, R.; KAMPS, W. A.; VAN VUGHT, A. J. A. H. Clinical relevance of bacteraemia and antibiotic treatment in febrile neutropaenic children with acute leukaemia or non-Hodgkin lymphoma. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 60, n. 6, p. 964–970, 2013.
62. KLEPACKA, J. et al. Bacterial infections in pediatric oncology patients: a single center experience. **Scientific Reports**, v. 15, art. 20976, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-05796-2>.
63. LIN, P. C.; CHANG, C. L.; CHUNG, Y. H.; CHANG, C. C.; CHU, F. Y. Revisiting factors associated with blood culture positivity: critical factors after the introduction of automated continuous monitoring blood culture systems. **Medicine**, Baltimore, v. 101, n. 30, e29693, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029693>.