

BMJ Best Practice

Neutropenia febril

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Prevenção	5
Prevenção primária	5
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	19
Tratamento	21
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	27
Acompanhamento	39
Recomendações	39
Complicações	39
Prognóstico	40
Diretrizes	41
Diretrizes de diagnóstico	41
Diretrizes de tratamento	41
Nível de evidência	43
Referências	45
Aviso legal	51

Resumo

- ◇ Definida como febre $>38^{\circ}\text{C}$ ($>101^{\circ}\text{F}$) por 1 hora, com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) de ≤ 500 células/microlitro, ou ANC ≤ 1000 células/microlitro com um nadir projetado de ≤ 500 células/microlitro.
- ◇ É a complicação com risco de vida mais comum da terapia contra o câncer e é uma emergência oncológica.
- ◇ A antibioticoterapia empírica no momento da apresentação promoveu melhoras drásticas nos desfechos e redução da mortalidade por neutropenia febril.
- ◇ Um organismo causador é identificado em apenas um terço dos casos e, portanto, os antibióticos são voltados para o tratamento de um amplo espectro de patógenos.
- ◇ Pela incapacidade de desencadear uma resposta inflamatória, muitos pacientes com neutropenia febril não demonstram sinais ou sintomas localizadores além de febre.
- ◇ Antibióticos profiláticos e suporte do fator de crescimento no início da neutropenia demonstraram ser benéficos apenas para um pequeno subgrupo de pacientes com câncer que recebem quimioterapia.

Definição

A neutropenia febril é definida como febre $>38^{\circ}\text{C}$ ($>101^{\circ}\text{F}$) por 1 hora, com contagem absoluta de neutrófilos (ANC) de ≤ 500 células/microlitro, ou ANC ≤ 1000 células/microlitro com um nadir projetado de ≤ 500 células/microlitro.

Epidemiologia

A neutropenia febril é a complicação com risco de vida mais comum da terapia contra o câncer. Na Europa, um modelo de risco prospectivo e multivariado identificou fatores clinicamente relevantes que foram preditivos ou protetivos da ocorrência de neutropenia febril no primeiro ciclo de quimioterapia e identificou corretamente uma alta proporção de pacientes com risco de ocorrência de neutropenia febril no primeiro ciclo de quimioterapia.[1] Nos EUA, a incidência de neutropenia febril é estimada em 60,294 casos por ano, o que representa 7.83 casos a cada 1000 pacientes com câncer.[2] Em pacientes tratados para neoplasias hematológicas, a incidência aumenta para 43.3 casos a cada 1000 pacientes.[2] A neutropenia febril é responsável por 50% das mortes em pacientes que recebem quimioterapia para tumores sólidos. Também é responsável por 70% a 75% das mortes em pacientes que recebem quimioterapia para leucemia aguda. Se não tratada nas primeiras 48 horas, a taxa de mortalidade se aproxima de 50%.[3] A administração imediata de antibióticos resultou em uma taxa de resposta de até 60% a 70% e diminuiu a taxa de mortalidade para 10%.[4]

Etiologia

A neutropenia febril é uma complicação comum de muitos esquemas quimioterápicos para todos os tipos de câncer. O risco é maior durante o primeiro tratamento, mas é cumulativo com ciclos contínuos de terapia.[5] O risco também aumenta com celularidade baixa no nadir do primeiro ciclo, história prévia de febre neutropênica, neutropenia com período de longa duração, magnitude de neutropenia, intensidade da quimioterapia, idade, sexo feminino, capacidade funcional baixa, nível baixo de albumina, anemia associada, comprometimento da medula óssea e disfunção preexistente de órgão.[6] [7] [8] Neutropenia febril é mais comum em pacientes que recebem quimioterapia para neoplasias hematológicas.[2]

Fisiopatologia

A neutropenia febril ocorre quando um paciente com neutropenia desenvolve uma infecção patológica. Um patógeno só é identificado em aproximadamente 33% dos casos. Flora endógena hospedeira é uma grande fonte de patógenos causadores. Antes do advento de antibióticos betalactâmicos de amplo espectro, bacilos Gram-negativos eram os patógenos responsáveis mais proeminentes, mas eles estão sendo ultrapassados pelos cocos Gram-positivos (76% versus 15%). Organismos anaeróbios são encontrados em $<5\%$ dos casos, e fungos são encontrados em 2% a 10% dos pacientes em risco (isto é, aqueles com neutropenia grave e prolongada; história de uso de corticosteroides; idade avançada; estado pós-quimioterapia intensiva; cateteres centrais; estágio mais avançado da doença; ou evidência de dano tecidual).[9]

Prevenção primária

Fatores estimuladores de colônias (CSFs):

CSFs demonstraram reduzir a duração da neutropenia em pacientes em todos os níveis de risco. Profilaxia primária também pode reduzir o risco de hospitalização e infecção. Resultados de mortalidade por todas as causas ou relacionados a infecção são menos consistentes.[18] Estudos randomizados demonstraram um benefício de pegfilgrastim profilático em pacientes que recebem quimioterapia apenas moderadamente mielossupressora em relação à incidência de neutropenia febril, incidência de hospitalizações relacionadas à neutropenia febril e uso de antibióticos intravenosos (IV).[19] Metanálises demonstraram que a profilaxia com fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) diminui a incidência de neutropenia febril em adultos que estão recebendo quimioterapia para tumores sólidos e linfoma.[20] [21] A profilaxia com G-CSF também reduz o risco de mortalidade precoce por todas as causas durante o período de quimioterapia e mortalidade relacionada a infecções; entretanto, a intensidade da dose relativa e dores ósseas ou musculoesqueléticas foram significativamente maiores em pacientes que recebem G-CSF, e não houve dados suficientes para avaliar o impacto de G-CSF na sobrevida livre de doença e sobrevida global.[20] As diretrizes da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da American Society of Clinical Oncology (ASCO) para o uso de fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) com base no risco individual recomendam seu uso em pacientes com um risco >20% de desenvolvimento de neutropenia febril baseado em idade, doença comórbida, características da doença e mielotoxicidade do esquema de quimioterapia. Além disso, ele é recomendado com quimioterapia de dose densa, com quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) para linfomas agressivos, ou quando houver história prévia de neutropenia febril, pois a terapia empírica nessas situações já conferiu um benefício de sobrevida.[18] Um novo G-CSF, XM02, está sendo avaliado para a prevenção primária de neutropenia febril e já se descobriu que ele não é inferior a filgrastim e pegfilgrastim.[22] [23]

Antibióticos profiláticos:

Pesquisadores também estudaram o uso de antibióticos profiláticos para a prevenção de neutropenia febril. Nas décadas de 1980 e 1990, diversos estudos demonstraram diminuição da incidência de neutropenia febril quando sulfametoxazol/trimetoprima e/ou quinolonas foram administrados a pacientes com neutropenia afebril.[24] [25] [26] [27] Esses estudos documentaram uma melhora em diversos desfechos relacionados à infecção, mas nenhuma diferença na mortalidade relacionada à infecção ou na mortalidade global. Além disso, o uso rotineiro de antibióticos profiláticos também está associado a toxicidade medicamentosa, resistência futura a antibióticos e supercrescimento fúngico. As diretrizes da Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2002 sobre neutropenia febril não recomendam o uso rotineiro de antibióticos profiláticos, exceto sulfametoxazol/trimetoprima, em pacientes com risco de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. [28] Em 2005, 2 ensaios clínicos randomizados, o estudo SIGNIFICANT e o estudo GIMEMA, compararam os desfechos em pacientes com neutropenia que foram tratados ou não com levofloxacino profilático.[29] [30] O levofloxacino profilático mostrou reduzir o risco de neutropenia febril em pacientes com tumores de órgão sólido ou linfoma1[A]Evidence e naqueles com leucemia aguda, tumores de órgão sólido ou linfoma2[A]Evidence durante o período esperado de neutropenia após quimioterapia.[29] [30] O risco de hospitalização também se mostrou reduzido.[29] 1[A]Evidence

Uma metanálise (com a maioria dos pacientes com neoplasias hematológicas) demonstrou mortalidade reduzida com o uso de quinolonas profiláticas em pacientes que estão recebendo quimioterapia, enquanto uma segunda metanálise demonstrou apenas uma redução não significativa estaticamente da mortalidade com o uso de quinolonas profiláticas.[31] [32] 3[B]Evidence

No estudo GEPARTRIO de pacientes com câncer de mama T2-T4 que estão recebendo quimioterapia, o G-CSF pegfilgrastim isolado ou combinado com ciprofloxacino foi superior a ciprofloxacino isolado e outros G-CSFs ou filgrastim/lenograstim isolado.[33] 4[B]Evidence

Uma metanálise de ensaios clínicos disponíveis, investigando o uso de profilaxia antifúngica sistêmica em pacientes com neutropenia após quimioterapia, não encontrou diferença na sobrevida global com o uso de antifúngicos profiláticos, mas encontrou uma redução significativa em infecções fúngicas comprovadas e na mortalidade associada.[34]

Prevenção secundária

Pacientes com história de neutropenia febril estão em risco de episódios subsequentes de neutropenia febril, e muitas sociedades profissionais, incluindo a American Society of Clinical Oncology (ASCO), a National Cancer Center Network (NCCN) e a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), recomendam o uso rotineiro de fatores estimuladores de colônias (CSFs) como profilaxia secundária contra neutropenia febril com ciclos subsequentes de quimioterapia. Não há evidências para dar suporte ao uso de antibióticos como profilaxia secundária nesses pacientes.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 57 anos de idade com história de câncer de mama em estágio I pós-lumpectomia está sendo tratada com doxorubicina e ciclofosfamida a cada 3 semanas. Ela recebeu o primeiro tratamento 8 dias atrás e agora apresenta uma temperatura de 38.2 °C (100.8 °F). Os sinais vitais estão estáveis e ela não apresenta sinais ou sintomas localizadores além de lesões bucais. A contagem de leucócitos é 550/microlitro com uma contagem absoluta de neutrófilos de 200 células/microlitro.

Outras apresentações

Pacientes com neutropenia febril costumam se apresentar sem sinais ou sintomas localizadores em decorrência de incapacidade de desencadear uma resposta inflamatória. Atenção especial deve ser dada a todas as superfícies da pele, dobras cutâneas, orifícios corporais, seios nasais, locais de cirurgia ou biópsia prévia, e linhas intravenosas como possíveis origens de infecção.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O reconhecimento de pacientes em risco de neutropenia febril é vital porque a administração imediata de antibióticos tem um efeito profundo na mortalidade desta condição.

História

A história deve documentar fatores associados ao aumento do risco de neutropenia febril, incluindo os seguintes:

Idade avançada

- Idade >65 anos mostrou ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de neutropenia e neutropenia febril em diversas análises.
- Grande parte da literatura relata risco de neutropenia febril e incidência de quimioterapia com intensidade de dose reduzida nos casos de câncer de mama e linfoma não Hodgkin (LNH).[\[10\]](#) [\[11\]](#) [\[12\]](#) [\[13\]](#) [\[14\]](#) Diversos ensaios prospectivos grandes relataram idade >65 anos como fator de risco significativo para o desenvolvimento de neutropenia febril.[\[15\]](#) [\[1\]](#)

Sexo feminino

- O sexo feminino está associado a um aumento do risco de neutropenia e neutropenia febril, com razões de chances de 2.0 e 1.32, respectivamente.[\[12\]](#) [\[14\]](#)
- No entanto, o sexo feminino não está associado ao aumento das complicações decorrentes da neutropenia febril.

Tipo e estágio da neoplasia subjacente

- Pacientes que estão sendo tratados para neoplasias hematológicas apresentam uma incidência cerca de 5 vezes maior de desenvolver neutropenia febril, quando comparados com pacientes que recebem tratamento para tumores sólidos ou linfoma.[\[2\]](#)

- Estágio avançado da doença é um fator de risco tanto para neutropenia febril quanto para complicações decorrentes da neutropenia febril.[7] [8] [13]
- Pacientes com doença em estágio inicial ou carga baixa de doença com neutropenia febril podem ser candidatos a tratamento ambulatorial.[7] [8]

Esquema de quimioterapia e intensidade

- A identificação dos pacientes em qualquer esquema de quimioterapia, e de quando a última quimioterapia foi administrada, é crucial para confirmar o diagnóstico de neutropenia febril e iniciar uma rápida avaliação para que antibióticos possam ser administrados imediatamente. Além de história de quimioterapia, o tipo de medicamentos usados e a intensidade do tratamento estimam o risco de neutropenia febril.[5] [14]
- Pacientes que estão sendo tratados com quimiorradiação combinada apresentam aumento do risco de neutropenia febril.[17]
- Pacientes possivelmente imunossuprimidos pela quimioterapia apresentam risco de infecção por organismos atípicos, como *Mycobacterium* e doenças transmitidas por vetores. Particularmente em risco estão aqueles que foram tratados com esquemas imunossupressores profundos, como rituximabe, campath-1H ou fludarabina, os quais podem causar neutropenia imediata e tardia ou prolongada. Portanto, o estabelecimento de exposição a populações de alto risco, viagens ou animais de estimação e a transfusões de sangue recentes é importante para a estratificação do risco.

Episódios prévios de neutropenia ou neutropenia febril

- Uma história de neutropenia prévia induzida por quimioterapia é preditora de neutropenia recorrente e febre neutropênica.[17] Pacientes que receberam esquemas de antibioticoterapia prévios apresentam aumento do risco de infecções fúngicas, infecções por *Clostridium difficile* e infecções com organismos resistentes.

Disfunção do órgão comórbida, incluindo doença cardíaca, hepática e renal

- Pacientes com doenças cardíacas, hepáticas e/ou renais preexistentes correm maior risco de evoluir para neutropenia febril durante quimioterapia.[5] [7] [8] [14] Prospectivamente, ≥ 1 condições de comorbidades foram identificadas como fator de risco de neutropenia febril em pacientes que recebem quimioterapia tanto para tumores sólidos como para linfomas.[15]

Capacidade funcional do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

- Pacientes com capacidade funcional ECOG (ECOG PS) pior apresentam aumento do risco de neutropenia febril durante quimioterapia.[12]
- Um ensaio clínico prospectivo de pacientes que recebem quimioterapia para tumores sólidos e linfoma mostrou que um ECOG PS ≥ 1 estava associado a uma taxa maior de neutropenia febril.[15] Se a capacidade funcional for boa, talvez ajude estratificar o risco de pacientes com baixo risco para terapia ambulatorial.

Alergias a medicamento costumam influenciar na escolha de antibióticos empíricos e também devem fazer parte da investigação da história.

Exame físico clínico

Pacientes que recebem quimioterapia e apresentam febre e taquicardia devem ser tratados imediatamente, pois isso pode ser sinal de sepse e choque iminentes. Febre com hipotensão também é sinal de choque, o qual acarreta alta mortalidade se não for tratado como emergência.

No entanto, pela incapacidade de desencadear uma resposta inflamatória adequada, pacientes que apresentam neutropenia febril podem não demonstrar sinais e sintomas localizadores além de febre. A avaliação de qualquer paciente com neutropenia febril deve, portanto, incluir um exame físico detalhado incluindo atenção cautelosa para os sinais vitais, a pele inteira e todos os orifícios corporais, tratos sinusais, orofaringe, genitália e área anal. Os tratos sinusais são uma localização frequente de infecções ocultas. Pneumonia é outro local de infecção frequente; no entanto, tosse evidente ou ruídos adventícios podem estar ausentes em decorrência de uma resposta imune diminuída.

Pacientes com neutropenia também têm aumento do risco de infecção patológica em qualquer lugar do trato gastrointestinal, no trato urinário e na pele/tecidos moles. Infecções do trato urinário (ITUs) podem se apresentar na ausência de disúria ou piúria. Infecções cutâneas/de tecidos moles devem ser descartadas pelo exame cauteloso de toda a pele, incluindo dobras cutâneas, orifícios corporais, locais de infusão intravenosa (IV) e locais de biópsia prévia ou feridas.

A inflamação ou ulceração evidente do revestimento da boca, assim como infecção, inflamação ou ulceração do revestimento das mucosas genitais ou anais, pode ser um portal de entrada para flora hospedeira até a corrente sanguínea. O exame retal deve ser evitado em pacientes com suspeita de neutropenia, pois este pode introduzir bactérias na corrente sanguínea.

Pacientes com acessos venosos e neutropenia estão em risco de infecções relacionadas a cateteres, e todos os acessos e locais de acessos prévios devem ser examinados quanto a sinais de infecção.

Investigações laboratoriais

Uma avaliação laboratorial inicial deve consistir em um hemograma completo com diferencial, ureia, creatinina, testes da função hepática, radiografia torácica e hemoculturas de acessos periféricos e centrais. Culturas de urina e de fezes e/ou punção lombar devem ser realizadas quando indicadas clinicamente.

Ureia e creatinina

- Evidência de disfunção renal foi associada ao aumento do risco de complicações por neutropenia.[7] [8] Se a função renal estiver normal, talvez ajude a estratificar o risco de pacientes em baixo risco e, portanto, são apropriados para o tratamento ambulatorial.
- Disfunção renal também pode ocorrer em decorrência de toxicidade associada à quimioterapia e febre medicamentosa.

TFHs

- Podem indicar uma infecção hepatobiliar sintomática ou assintomática subjacente.
- Albumina baixa e função hepática anormal também são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de complicações relacionadas à neutropenia febril.[7] [8] Um ensaio prospectivo de 240 pacientes com linfoma não Hodgkin identificou um valor basal de albumina baixo (<35 g/L [3.5 g/dL]) como fator de risco para neutropenia febril após o primeiro ciclo de quimioterapia.[1]

- Se os testes da função hepática estiverem normais, talvez ajude a estratificar os pacientes em baixo risco e, portanto, são apropriados para o tratamento ambulatorial.
- Aminotransferase elevada também pode ocorrer por toxicidade associada à quimioterapia e febre medicamentosa ou doença progressiva e febre tumoral.

Hemoculturas de acessos periféricos e centrais

- Hemoculturas concomitantes devem ser colhidas periféricamente e de acessos centrais; um tempo diferencial de positividade >120 minutos entre o sangue de acessos centrais e periféricos é indicativo de infecção do acesso.
- Assim que essa avaliação for concluída, antibióticos empíricos devem ser administrados imediatamente.
- Muitos pacientes com febre neutropênica são bacteriêmicos sem uma fonte localizadora e, portanto, os médicos possuem apenas as hemoculturas para ajudar a adequar a terapia. Embora um organismo seja identificado em apenas 33% dos casos, os antibióticos podem ser adequados de acordo com o tratamento ideal de cada paciente.
- Um acesso central deve ser removido em caso de infecção do acesso (exceto no caso de *Staphylococcus epidermidis*, que pode ser tratado por meio do acesso central).[\[35\]](#) [\[36\]](#)

Culturas de urina e fezes

- Infecções do trato urinário (ITUs) são frequentes em pacientes com febre neutropênica. Na ausência de disúria, piúria costuma estar ausente (89% dos casos) apesar de infecção, de modo que apenas a cultura de urina é indicada.[\[37\]](#)
- Colite infecciosa, causada por *Clostridium difficile* e outros, é uma infecção gastrointestinal frequente observada em pacientes com febre neutropênica, e sua presença, confirmada por coprocultura, pode ajudar a adequar a antibioticoterapia.

Punção lombar

- Uma punção lombar deve ser realizada em pacientes com neutropenia febril que demonstrem sinais ou sintomas atribuíveis a infecção do sistema nervoso central (SNC): a saber, cefaleia, rigidez de nuca, fotofobia, estado mental alterado ou letargia.

Culturas fúngicas, virais e de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR)

- Na ausência de defervescência em 3 a 5 dias de antibióticos empíricos, culturas fúngicas e sorologias (beta-glicano e galactomanano) devem ser realizadas, pois tanto a neutropenia quanto a exposição a antibióticos são fatores de risco independentes para fungemia. Culturas fúngicas também devem ser realizadas em pacientes com história prévia de infecções fúngicas.
- Acessos centrais devem ser removidos em casos de fungemia[\[35\]](#) e uma fundoscopia deve ser realizada para avaliar se há retinite fúngica.
- Se, na apresentação inicial, houver suspeita de infecção viral e/ou por *Mycobacterium* com base na história e possíveis exposições, culturas virais e cultura para BAAR devem ser realizadas.

Exames por imagem

Muitos pacientes com febre neutropênica apresentam pneumonia sem tosse ou dispneia; uma radiografia torácica pode mostrar a infecção subjacente. No entanto, mesmo com pneumonia infecciosa, a radiografia torácica pode ser negativa na apresentação.[\[38\]](#)

Se houver sinais ou sintomas que sugiram abscesso intra-abdominal ou processo do trato biliar, tomografias computadorizadas (TCs) do tórax, abdome e pelve devem ser realizadas na apresentação. As TCs devem ser realizadas subsequentemente caso o paciente não apresente defervescência após 3 a 5 dias de antibióticos empíricos, pois isso pode ser um sinal de infecção criptogênica, como abscesso.

Ecocardiografia

Uma ecocardiografia deve ser solicitada para todos os pacientes com fungemia ou bacteremia por espécies de *Staphylococcus* ou *Enterococcus* documentadas, e deve ser considerada em pacientes que não apresentaram defervescência após 3 a 5 dias de antibióticos empíricos, pois isso pode ser sinal de uma infecção criptogênica, como endocardite.

Fatores de risco

Fortes

idade >65 anos

- A idade avançada surgiu como um fator de risco independente para o desenvolvimento de neutropenia febril em diversas análises. Além de estar associada a uma maior incidência de neutropenia febril, a idade avançada também está associada a mais reduções de dose (razões de chances de 2.08 e 1.57, respectivamente). Grande parte da literatura relata risco de neutropenia febril e incidência de quimioterapia com intensidade de dose reduzida nos casos de câncer de mama e linfoma não Hodgkin (LNH). Por exemplo, 67% das mulheres >65 anos de idade em tratamento para câncer de mama receberam <85% da intensidade da dose padrão de referência, comparadas com 53% das mulheres <65 anos de idade; 60% dos pacientes >60 anos em tratamento para LNH receberam <85% da intensidade da dose padrão de referência, comparados com 44% dos pacientes <60 anos de idade.[\[10\]](#) [\[11\]](#) [\[12\]](#) [\[13\]](#) [\[14\]](#) Diversos ensaios prospectivos grandes, incluindo pacientes com linfoma e outros tumores sólidos, relataram idade >65 anos como fator de risco significativo para o desenvolvimento de neutropenia febril.[\[15\]](#) [\[1\]](#)

albumina <35 g/L (3.5 g/dL)

- Um nível de albumina <35 g/L (3.5 g/dL), talvez indicando um estado de desnutrição, está associado a um aumento substancial do risco de neutropenia febril, com razão de chances de 11.2.[\[16\]](#) Um ensaio prospectivo de 240 pacientes com LNH identificou um valor basal de albumina baixo (<35 g/L [3.5 g/dL]) como fator de risco para neutropenia febril após o primeiro ciclo de quimioterapia.[\[1\]](#)

disfunção preexistente do órgão (doença cardíaca, renal, hepática)

- Pacientes com doenças cardíacas, hepáticas e/ou renais preexistentes correm maior risco de evoluir para neutropenia febril durante quimioterapia.[\[5\]](#) [\[7\]](#) [\[8\]](#) [\[14\]](#) Doença cardíaca ou renal preexistente está associada a aumento do risco de desenvolvimento de neutropenia febril, com razões de chances de 1.54 e 1.91, respectivamente.[\[5\]](#) Quando os fatores de risco de doenças cardíaca, renal e/ou hepática preexistentes são combinados, a razão de chances do risco de neutropenia febril aumenta para 2.12.[\[14\]](#) Prospectivamente, ≥1 condições de comorbidades foram identificadas como fator de risco de neutropenia febril em pacientes que recebem quimioterapia tanto para tumores sólidos como para linfomas.[\[15\]](#) A disfunção de órgãos também já foi associada ao aumento do risco de complicações em pacientes com neutropenia febril.[\[7\]](#) [\[8\]](#)

hemoglobina pré-tratamento <120 g/L (12 g/dL)

- A presença de anemia pré-tratamento prediz o desenvolvimento de neutropenia febril em 2 estudos, com razões de chances de 1.44 e 1.90, respectivamente.[5] [14]

quimioterapia com intensidade de dose completa

- Quando a quimioterapia é administrada com a intensidade de dose total planejada, há um aumento do risco de neutropenia febril.[5] [14]

celularidade baixa de células sanguíneas no nadir do primeiro ciclo (ANC <500 LPMN/microlitro)

- Há um risco associado de evoluir para neutropenia febril com ciclos subsequentes de quimioterapia quando o nadir de ANC no primeiro ciclo é <500 LPMN/microlitro (razão de chances 4.4).[17]

neoplasias hematológicas

- Pacientes que estão sendo tratados para neoplasias hematológicas apresentam uma incidência aproximadamente 5 vezes maior de desenvolver neutropenia febril, quando comparados com pacientes que recebem tratamento para tumores sólidos ou linfoma.[2] Os custos hospitalares por episódio de neutropenia febril nesses pacientes são quase o dobro em relação aos custos para pacientes com tumores sólidos ou linfoma.[2]

radioterapia concomitante

- Pacientes que estão sendo tratados com quimiorradiação combinada apresentam aumento do risco de evoluir para neutropenia febril, com uma razão de chances de 9.48.[17]

Fracos**sexo feminino**

- O sexo feminino mostrou estar associado a um aumento do risco de neutropenia e neutropenia febril, com razões de chances de 2.00 e 1.32, respectivamente.[12] [14] O sexo feminino não está associado ao aumento de complicações em decorrência de neutropenia febril.

ECOG PS >1

- Em um grande número de pacientes em tratamento para LNH, um ECOG PS ≥ 2 foi associado a um aumento do risco de evoluir para neutropenia febril (razão de chances de 1.88).[12] Mais recentemente, um ensaio prospectivo de pacientes que recebem quimioterapia para tumores sólidos e linfoma mostrou que um ECOG PS >1 está associado a um aumento da taxa de neutropenia febril.[15]

doença em estágio avançado

- É um fator de risco tanto para neutropenia febril quanto para complicações decorrentes de neutropenia febril.[7] [8] [13] Pacientes com doença em estágio inicial ou carga baixa de doença com neutropenia febril podem ser candidatos a tratamento ambulatorial.[7] [8] Um estudo mostrou que pacientes com LNH em estágio avançado apresentaram aumento do risco de neutropenia febril (razão de chances 1.30).[13] Doença em estágio avançado ou alta carga de doença também mostraram estar associadas ao aumento das complicações depois da ocorrência de neutropenia febril.[7] [8]

quimioterapia prévia

- Quimioterapia prévia pode aumentar o risco e a magnitude de neutropenia com quimioterapia subsequente. O tratamento com quimioterapia prévia demonstrou estar associado a um aumento do risco de neutropenia febril em pacientes que estão sendo tratados para LNH.[1]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

quimioterapia recente (comum)

- A identificação dos pacientes em qualquer esquema de quimioterapia, e de quando a última quimioterapia foi administrada, é crucial para confirmar o diagnóstico de neutropenia febril e para iniciar uma rápida avaliação para que antibióticos possam ser administrados imediatamente. Além de história de quimioterapia, o tipo de medicamentos usados e a intensidade do tratamento estimam o risco de neutropenia febril.[5] [14] Quando a quimioterapia é administrada com a intensidade de dose total planejada, há um aumento do risco de neutropenia febril.[5] [14]

febre (comum)

- Pacientes em quimioterapia com quadro febril prévio ou com temperatura atual $>38^{\circ}\text{C}$ ($>101^{\circ}\text{F}$) por 1 hora devem ser avaliados rapidamente para neutropenia com hemoculturas para que os antibióticos possam ser administrados imediatamente.

taquicardia (comum)

- Pacientes que recebem quimioterapia com febre e taquicardia devem ser tratados imediatamente, pois isso pode ser sinal de sepse e choque iminentes.

hipotensão (comum)

- Pacientes que recebem quimioterapia com febre e hipotensão devem ser tratados imediatamente, pois isso pode ser sinal de choque, o qual carrega alta taxa de mortalidade se não for tratado urgentemente.

Outros fatores de diagnóstico

idade >65 anos (comum)

- Idade avançada (>65 anos) é um fator de risco independente para o desenvolvimento de neutropenia e neutropenia febril em diversas análises. Grande parte da literatura relata risco de neutropenia febril e incidência de quimioterapia com intensidade de dose reduzida em casos de câncer de mama e linfoma não Hodgkin.[10] [11] [12] [13] [14] Diversos ensaios prospectivos grandes relataram idade >65 anos como fator de risco significativo para o desenvolvimento de neutropenia febril.[1] [15]

episódios prévios de neutropenia após quimioterapia (comum)

- Uma história de neutropenia prévia induzida por quimioterapia é preditora de neutropenia recorrente e febre neutropênica.[17]

capacidade funcional segundo a escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥ 1 (comum)

- Pacientes com ECOG PS pior apresentam aumento do risco de neutropenia febril durante quimioterapia.[12] Um ensaio clínico prospectivo de pacientes que recebem quimioterapia para tumores sólidos e linfoma mostrou que um ECOG PS ≥ 1 estava associado a uma taxa maior de neutropenia febril.[15] Boa capacidade funcional é útil, pode ajudar a estratificar o risco de pacientes em baixo risco e, portanto, é apropriado para terapia ambulatorial.

neoplasias hematológicas (comum)

- Pacientes que estão sendo tratados para neoplasias hematológicas apresentam uma incidência de aproximadamente 5 vezes maior de desenvolver neutropenia febril, quando comparados com pacientes que recebem tratamento para tumores sólidos ou linfoma.[2]

esquemas de antibioticoterapia prévios (comum)

- Pacientes que receberam esquemas de antibioticoterapia prévios apresentam aumento do risco de infecções fúngicas, infecções por *Clostridium difficile* e infecções com organismos resistentes.

albumina <35 g/L (3.5 g/dL) (comum)

- Nível de albumina <35 g/L (3.5 g/dL), talvez indicando um estado de desnutrição, está associado a um aumento substancial do risco de neutropenia febril, com razão de chances de 11.2.[16] Um ensaio prospectivo de 240 pacientes com linfoma não Hodgkin identificou um valor basal de albumina baixo (<35 g/L [3.5 g/dL]) como fator de risco para neutropenia febril após o primeiro ciclo de quimioterapia.[1]

hemoglobina pré-tratamento <120 g/L (12 g/dL) (comum)

- Anemia pré-tratamento prediz o desenvolvimento de neutropenia febril em 2 estudos, com razões de chances de 1.44 e 1.90, respectivamente.[5] [14]

celularidade baixa de células sanguíneas no nadir do primeiro ciclo (ANC <500 LPMN/microlitro) (comum)

- Há um risco associado de evoluir para neutropenia febril com ciclos subsequentes de quimioterapia quando o nadir de ANC no primeiro ciclo é <500 LPMN/microlitro (razão de chances 4.4).[17]

ruídos adventícios ou tosse (comum)

- Pneumonia é uma infecção comum em pacientes com neutropenia febril. No entanto, tosse evidente ou ruídos adventícios podem estar ausentes em decorrência de uma resposta imune diminuída.

dispneia (comum)

- Pneumonia é uma infecção comum em pacientes com neutropenia febril

dor abdominal (comum)

- Pacientes com neutropenia apresentam aumento do risco de infecção patológica em qualquer região do trato gastrointestinal.

náuseas ou vômitos (comum)

- Pacientes com neutropenia apresentam aumento do risco de infecção patológica em qualquer região do trato gastrointestinal.

diarreia (comum)

- Pacientes com neutropenia apresentam aumento do risco de infecção patológica em qualquer região do trato gastrointestinal.

disúria (comum)

- Pacientes com neutropenia apresentam aumento do risco de infecções do trato urinário. Podem se apresentar na ausência de disúria ou piúria.

eritema cutâneo, pele quente, sensibilidade (comum)

- Pacientes com neutropenia apresentam aumento do risco de infecção cutânea ou de tecidos moles, inclusive em locais de biópsias prévias. É necessário fazer um exame cuidadoso da pele inteira, inclusive dobras cutâneas, orifícios corporais, locais de infusão intravenosa (IV) e locais de biópsia prévia/feridas.

mucosite ou úlceras orais (comum)

- Inflamação ou ulceração evidente do revestimento da boca pode ser um portal de entrada para flora hospedeira na corrente sanguínea.

infecção, inflamação ou ulceração das áreas genital e anal (comum)

- Infecção, inflamação ou ulceração do revestimento da mucosa genital ou anal pode ser um portal de entrada para flora hospedeira na corrente sanguínea. O exame retal deve ser evitado em pacientes com suspeita de neutropenia, pois este pode introduzir bactérias na corrente sanguínea.

acessos venosos infectados (comum)

- Pacientes com acessos venosos e neutropenia estão em risco de infecções relacionadas a cateteres, e todos os acessos e locais de acessos prévios devem ser examinados quanto a sinais de infecção.

radioterapia concomitante (incomum)

- Pacientes que estão sendo tratados com quimiorradiação combinada apresentam aumento do risco de neutropenia febril.[17]

exposições a infecções (incomum)

- Pacientes possivelmente imunossuprimidos pela quimioterapia apresentam risco de infecção por organismos atípicos, como Mycobacterium e doenças transmitidas por vetores. Particularmente em risco estão aqueles que foram tratados com esquemas imunossupressores profundos, como rituximabe, campath-1H ou fludarabina, os quais podem causar neutropenia imediata, tardia ou prolongada. Portanto, o estabelecimento de exposição a populações de alto risco, viagens, animais de estimação e transfusões de sangue recentes é importante para a estratificação do risco.

sensibilidade do seio nasal (incomum)

- Pacientes com neutropenia febril podem, ou não, apresentar sinais ou sintomas que localizam a infecção, pela incapacidade de desencadear uma resposta inflamatória. Os tratos sinusais são uma localização frequente de infecções ocultas.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
hemograma completo e diferencial <ul style="list-style-type: none"> Deve ser solicitado imediatamente para qualquer paciente em risco de neutropenia febril. 	contagem absoluta de neutrófilos (ANC) <500 células/microlitro ou ANC <1000 células/microlitro com ANC projetada de <500 células/microlitro
ureia e creatinina <ul style="list-style-type: none"> Devem ser solicitadas para todos os pacientes, pois a evidência de disfunção renal foi associada a aumento do risco de complicações por neutropenia.[7] [8] Se estiverem normais, talvez ajude a estratificar o risco de pacientes em baixo risco, que podem ser adequados para terapia ambulatorial. Também pode ocorrer em decorrência de toxicidade associada à quimioterapia e febre medicamentosa. 	normal ou elevado
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Devem ser solicitados para todos os pacientes, pois podem indicar alguma infecção hepatobiliar sintomática ou assintomática subjacente. Albumina baixa e função hepática anormal também são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de complicações relacionadas à neutropenia febril.[7] [8] Um ensaio prospectivo de 240 pacientes com linfoma não Hodgkin identificou um valor basal de albumina baixo (<35 g/L [3.5 g/dL]) como fator de risco para neutropenia febril após o primeiro ciclo de quimioterapia.[1] Se estiverem normais, talvez ajude a estratificar o risco de pacientes em baixo risco, que podem ser adequados para terapia ambulatorial. Também podem estar elevadas em decorrência de toxicidade associada à quimioterapia e febre medicamentosa ou doença progressiva e febre tumoral. 	albumina <35 g/L (3.5 g/dL); bilirrubina total e aminotransferases elevadas
hemoculturas para bactérias: acessos periféricos e centrais <ul style="list-style-type: none"> Muitos pacientes com febre neutropênica são bacteriêmicos sem uma fonte localizadora e, portanto, os médicos têm apenas as hemoculturas para ajudar a adequar a terapia. Embora um organismo seja identificado em apenas 33% dos casos, os antibióticos podem ser adequados de acordo com o tratamento ideal de cada paciente. O acesso central deve ser removido em caso de infecção do acesso, exceto no caso de Staphylococcus epidermidis, para o qual antibióticos podem ser administrados com o acesso central deixado no local.[35] [36] 	positivas para um patógeno; tempo diferencial de positividade >120 minutos entre as culturas dos acessos centrais e periféricos é diagnóstico de infecção do acesso
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Muitos pacientes com febre neutropênica apresentam pneumonia sem tosse ou dispneia. Mesmo com pneumonia infecciosa, a radiografia torácica pode ser negativa na apresentação.[38] 	infiltrados em pneumonia

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
coprocultura <ul style="list-style-type: none"> Colite infecciosa (<i>Clostridium difficile</i> e outros organismos como <i>Shigella</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Escherichia coli</i> patogênica) é uma infecção frequentemente observada em pacientes com febre neutropênica, e sua presença pode ajudar a adequar a antibioticoterapia. 	positiva para crescimento de um organismo patogênico em infecção colônica
urocultura <ul style="list-style-type: none"> Infecções do trato urinário (ITUs) são frequentes em pacientes com febre neutropênica. Na ausência de disúria, piúria costuma estar ausente (89% dos casos) apesar de infecção, de modo que apenas a cultura de urina é indicada.[37] 	piúria; cultura positiva para um patógeno em infecção do trato urinário
punção lombar <ul style="list-style-type: none"> Uma punção lombar deve ser realizada em pacientes com neutropenia febril que demonstrem sinais ou sintomas atribuíveis a infecção do sistema nervoso central (SNC): a saber, cefaleia, rigidez de nuca, fotofobia, estado mental alterado ou letargia. 	pressão de abertura do líquido cefalorraquidiano (LCR), proteínas, leucócitos ou eritrócitos elevados; baixa glicose no LCR em infecção do SNC
culturas fúngicas e sorologias (beta-glicano e galactomanano) <ul style="list-style-type: none"> Na ausência de defervescência após 3 a 5 dias de antibióticos empíricos, culturas fúngicas e sorologias (beta-glicano e galactomanano) devem ser realizadas, pois tanto a neutropenia quanto a exposição a antibióticos são fatores de risco independentes para fungemia. Culturas fúngicas também devem ser realizadas em pacientes com história prévia de infecções fúngicas. Acessos centrais devem ser removidos em casos de fungemia[35] e uma fundoscopia deve ser realizada para avaliar se há retinite fúngica. 	crescimento do organismo fúngico em infecção fúngica
culturas virais <ul style="list-style-type: none"> Na ausência de defervescência após 3 a 5 dias de antibióticos empíricos, ou na presença de suspeita de síndrome viral, culturas virais devem ser realizadas. 	crescimento ou detecção de organismos virais em infecção viral
cultura para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) <ul style="list-style-type: none"> Na ausência de defervescência após 3 a 5 dias de antibióticos empíricos, ou na presença de suspeita de infecção micobacteriana, cultura para BAAR deve ser realizada. 	crescimento ou detecção de espécies de <i>Mycobacterium</i> em infecção micobacteriana
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> Uma ecocardiografia deve ser solicitada para todos os pacientes com fungemia ou bacteremia com espécies de <i>Staphylococcus</i> ou <i>Enterococcus</i> documentadas, e deve ser considerada em pacientes que não apresentarem defervescência após 3 a 5 dias de antibióticos empíricos, pois isso pode ser sinal de infecção criptogênica, como endocardite. 	evidência sonográfica de vegetação valvar por ecocardiografia transtorácica ou transesofágica

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdome e pelve <ul style="list-style-type: none"> Se houver sinais ou sintomas relacionados a abscesso intra-abdominal ou processo do trato biliar, TCs do tórax, abdome e pelve devem ser realizadas na apresentação. As TCs também devem ser realizadas caso o paciente não apresente defervescência após 3 a 5 dias de antibióticos empíricos, pois isso pode ser um sinal de infecção criptogênica, como abscesso. 	infiltrado na TC do tórax em pneumonia; abscesso na TC do tórax, abdome ou pelve; inflamação ou obstrução de intestino, vesícula biliar, pâncreas e árvore biliar, e trato geniturinário

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febre medicamentosa	<ul style="list-style-type: none"> Febres medicamentosas tipicamente são febres altas que apresentam natureza cíclica. Febres medicamentosas podem estar associadas a eosinofilia, nefrite intersticial aguda ou hepatite induzida por medicamentos. Devem melhorar com a descontinuação do agente desencadeante. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo: eosinofilia Cultura: negativa
Febre tumoral	<ul style="list-style-type: none"> A progressão da neoplasia subjacente pode estar associada a necrose tecidual e inflamação que pode causar febres altas ou baixas que não melhoram com antibióticos. No entanto, pacientes com neoplasias hematológicas costumam apresentar febres diurnas. 	<ul style="list-style-type: none"> Não há exames laboratoriais específicos que indiquem febre tumoral. Culturas: negativas. Exame de imagem pode demonstrar progressão da doença. O exame de imagem geralmente é um diagnóstico de exclusão quando a febre é persistente apesar de culturas negativas e cobertura ampla de antibióticos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tromboembolismo	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia é um fator de risco para trombose, a qual pode causar febre, especialmente em decorrência de fluxo sanguíneo comprometido para tecidos com necrose associada. • Sinais ou sintomas de trombose venosa profunda com dor nos membros, eritema ou inchaço podem estar presentes. • Além disso, sinais ou sintomas de embolia pulmonar podem estar presentes com dispneia, taquicardia, dor torácica, hipoxemia e embolia cerebral com novos sinais ou sintomas neurológicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrassonografias com Doppler, angiotomografias do tórax e/ou cérebro e ecocardiografias (transtorácicas ou transesofágicas) revelam a presença de trombo ou doença tromboembólica.
Síndromes paraneoplásicas	<ul style="list-style-type: none"> • Muitas neoplasias estão associadas ao desenvolvimento de síndromes paraneoplásicas, as quais são caracterizadas pelo desenvolvimento de autoanticorpos, que supostamente se desenvolveram em resposta a antígenos tumorais. As síndromes resultantes podem mimetizar as síndromes autoimunes conhecidas. Além disso, há diversas síndromes paraneoplásicas que afetam o sistema nervoso e são bem caracterizadas e associadas a neoplasias subjacentes específicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Há um painel de anticorpos de síndrome paraneoplásica que pode ser enviado do sangue periférico e/ou líquido espinhal. Se positivo, podem ajudar, pois são específicos. No entanto, não são sensíveis e sua ausência não descarta uma síndrome paraneoplásica.

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico para neutropenia febril

Os pacientes podem ser estratificados com base no risco pelo sistema Talcott ou escore da Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). [7] [8] O escore da MASCC é o mais utilizado na literatura e apresenta valor preditivo positivo melhor e taxa de erros menor que o sistema Talcott.

Dados do MD Anderson Cancer Center identificaram pacientes de baixo risco com neutropenia febril. [39]

O Índice Clínico de Neutropenia Febril Estável (do inglês, Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia - CISNE) foi validado como um modelo preciso para identificação de pacientes com oncologia de tumor sólido com episódios neutropênicos febris estáveis.[40]

O sistema Talcott[41]

O sistema identifica 3 subgrupos com risco significativamente maior que o grupo de baixo risco (definido por <5% de risco de complicações infecciosas): pacientes hospitalizados (grupo 1), pacientes ambulatoriais com doença comórbida (grupo 2) e pacientes com câncer não controlado (grupo 3).

Foi validado em uma coorte prospectiva e mostrou um valor preditivo positivo de 93%, mas classifica pacientes erroneamente em até 59% das vezes.[41]

O escore da MASCC[42]

Este escore de relação de risco é baseado em idade, carga da doença, sinais vitais, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) subjacente, história pregressa de infecção fúngica, estado de hidratação e estado dos pacientes ambulatoriais. Um escore de ≥ 21 corresponde a baixo risco. Esse escore tem um valor preditivo positivo de 98% e classifica pacientes erroneamente em aproximadamente apenas 30% das vezes.[42]

Pacientes de baixo risco com neutropenia febril do MD Anderson Cancer Center[39]

Dados do MD Anderson Cancer Center sugerem que pacientes de baixo risco com neutropenia febril podem ser tratados com segurança de forma ambulatorial com antibióticos orais.[39] O MD Anderson Cancer Center tem identificado pacientes de baixo risco (aqueles que apresentam tumores sólidos, neutropenia esperada <7 dias, sinais vitais estáveis, adesão ao tratamento, sem disfunção de órgãos, tolerância aos medicamentos por via oral e fluidos, residência a até 30 minutos de uma clínica, presença de um cuidador 24 horas e acesso a telefone e transporte) desde 1998 e tratado esses pacientes com ciprofloxacino e amoxicilina/ácido clavulânico oral. Entre 257 pacientes, eles foram capazes de identificar 80% de baixo risco, e 97% destes pacientes de baixo risco foram tratados de maneira ambulatorial com sucesso.

O escore de CISNE[40]

Esse modelo de risco usa 6 variáveis explicativas para definir pacientes com oncologia de tumor sólido com episódios estáveis de neutropenia febril: capacidade funcional do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥ 2 (2 pontos), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (1 ponto), doença cardiovascular crônica (1 ponto), grau de mucosite ≥ 2 (1 ponto), contagem de monócitos <200/microlitro (1 ponto) e hiperglicemia induzida por estresse (2 pontos).

Um score de 0, 1-2 e ≥ 3 pontos está correlacionado com episódios de risco baixo, intermediário e alto, respectivamente.[40]

Abordagem passo a passo do tratamento

A neutropenia febril é a complicação com risco de vida mais comum da terapia contra o câncer. A neutropenia febril é responsável por 50% das mortes em pacientes que recebem quimioterapia para tumores sólidos. Também é responsável por 70% a 75% das mortes em pacientes que recebem quimioterapia para leucemia aguda. Se não tratada nas primeiras 48 horas, a taxa de mortalidade se aproxima de 50%.^[3] É, portanto, uma emergência oncológica, e antibióticos empíricos na ausência de uma infecção identificada têm sido o tratamento padrão desde 1971.^[4] A administração imediata de antibióticos resultou em uma taxa de resposta de até 60% a 70% e diminuiu a taxa de mortalidade para 10%.^[4]

Enquanto a identificação do organismo causador é rara, os prováveis organismos podem ser suspeitados com base na neoplasia subjacente, no tipo de quimioterapia, na gravidade e duração da neutropenia, e nos patógenos predominantes no hospital em que o paciente está sendo tratado. Por causa de mudanças nos padrões de infecções em diferentes momentos em diferentes hospitais, a maioria dos hospitais desenvolveu diretrizes atualizadas sobre o tratamento antimicrobiano empírico de neutropenia febril.

Tratamento de paciente hospitalizado versus ambulatorial

Os pacientes podem ser estratificados com base no risco pelo sistema Talcott ou escore da Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC).^[7] ^[8] O sistema Talcott identifica 3 subgrupos com risco significativamente maior que o grupo de baixo risco (definido por <5% de risco de complicações infecciosas): pacientes hospitalizados (grupo 1), pacientes ambulatoriais com doença comórbida (grupo 2) e pacientes com câncer não controlado (grupo 3). Este sistema foi validado em uma coorte prospectiva e mostrou um valor preditivo positivo de 93%, mas classifica pacientes erroneamente em até 59% das vezes.^[41] O escore da MASCC é um escore de relação de risco baseado em idade, carga da doença, sinais vitais, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) subjacente, história pregressa de infecção fúngica, estado de hidratação e estado dos pacientes ambulatoriais. Um escore de ≥ 21 corresponde a baixo risco. Esse escore tem um valor preditivo positivo de 98% e classifica pacientes erroneamente em aproximadamente apenas 30% das vezes.^[42] O escore da MASCC é o mais utilizado na literatura e apresenta valor preditivo positivo melhor e taxa de erros menor que o sistema Talcott.

Dados do MD Anderson Cancer Center sugerem que pacientes de baixo risco com neutropenia febril podem ser tratados com segurança de forma ambulatorial com antibióticos orais.^[39] O MD Anderson Cancer Center tem identificado pacientes de baixo risco (aqueles que apresentam tumores sólidos, neutropenia esperada <7 dias, sinais vitais estáveis, adesão ao tratamento, sem disfunção de órgãos, tolerância aos medicamentos por via oral e fluidos, residência a até 30 minutos de uma clínica, presença de um cuidador 24 horas e acesso a telefone e transporte) desde 1998 e tratado esses pacientes com ciprofloxacino e amoxicilina/ácido clavulânico oral. O MD Anderson Cancer Center mostrou que, entre 257 pacientes, 80% são de baixo risco, e 97% destes pacientes de baixo risco foram tratados de maneira ambulatorial com sucesso.^[39] Uma metanálise descobriu que o tratamento ambulatorial da neutropenia febril é uma alternativa segura e eficaz ao tratamento de pacientes hospitalizados, sem diferença em falha do tratamento ou taxa de mortalidade.^[43] Outra revisão de 10 ensaios apoia a prática da terapia ambulatorial para pacientes de baixo risco com neutropenia febril. No entanto, identificou a contagem absoluta de neutrófilos <100 células/mm³ como um preditor em potencial de falha do tratamento ambulatorial.^[44]

Antibióticos empíricos: pacientes de risco médio a elevado

A escolha dos antibióticos é baseada na cobertura dos patógenos mais prováveis, pois um patógeno é identificado em aproximadamente apenas um terço dos casos. A flora endógena do hospedeiro é uma grande fonte de patógenos causadores. Antes do desenvolvimento dos antibióticos betalactâmicos de amplo espectro, bacilos Gram-negativos eram os patógenos responsáveis mais proeminentes, mas eles estão sendo ultrapassados pelos cocos Gram-positivos (76% versus 15%). Organismos anaeróbios são encontrados em <5% dos casos, e fungos de 2% a 10% dos casos em pacientes de alto risco (aqueles com: neutropenia grave e prolongada; história de uso de corticosteroides; idade avançada; estado pós-quimioterapia intensiva; cateteres centrais; estágio mais avançado da doença; e com evidência de dano tecidual).[9]

Evidências demonstraram que a administração empírica imediata de uma combinação de antibióticos antipseudomonas em pacientes com neutropenia no início da febre resulta em benefício clínico significativo em relação a resposta e sobrevida.[4] 5[B]Evidence As evidências foram sustentadas por estudos subsequentes.[45] Com a incidência crescente de infecções Gram-positivas e a redução da incidência de infecções Gram-negativas, e com a toxicidade dos aminoglicosídeos, o uso de antibióticos de agente único está sendo investigado. Não foram observadas diferenças em resposta clínica ou sobrevida ao comparar um agente único com esquemas combinados.[46] Estudos randomizados e metanálises subsequentes também apoiam a monoterapia como terapia empírica para neutropenia febril, exceto quando há documentação de bacilos Gram-negativos. Em infecções com bacilos Gram-negativos, é recomendada terapia combinada com antibióticos antipseudomonas.[47]

A monoterapia com cefepima, imipeném/cilastatina ou meropeném é uma opção aceitável. Terapia combinada também pode ser considerada com um aminoglicosídeo, com descontinuação precoce do aminoglicosídeo se as culturas não revelarem evidência de infecção pseudomônica. Em uma metanálise, quando a monoterapia foi comparada com a terapia combinada associada a um aminoglicosídeo, descobriu-se que a monoterapia aumenta a sobrevida e reduz eventos adversos e superinfecções fúngicas.[48]

Uma metanálise encontrou aumento da mortalidade por todas as causas ao comparar cefepima com diferentes antibióticos betalactâmicos.[47] 6[B]Evidence No entanto, uma metanálise posterior realizada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA não encontrou aumento na mortalidade.[49] A cefepima continua sendo uma escolha aceitável para terapia empírica.

Piperacilina/tazobactam tem sido associada às menores taxas de mortalidade de todos os antibióticos beta-lactâmicos antipseudomonas e demonstrou não-inferioridade ao cefepime em ensaios clínicos randomizados.[50] [51] [52] Seu uso como monoterapia é recomendado em locais em que a resistência não é prevalente, dependendo em suscetibilidades bacterianas institucionais locais.[53] A terapia combinada com piperacilina/tazobactam e um aminoglicosídeo pode ser preferível em pacientes de alto risco com neutropenia prolongada.[54] Um estudo randomizado sobre piperacilina/tazobactam isoladamente ou a combinação de piperacilina/tazobactam associada à tigeciclina em pacientes com neutropenia febril e alto risco de neoplasias hematológicas demonstrou que a combinação é segura, bem tolerada e mais eficaz, conforme medido pela remissão da febre sem alterações nos antibióticos, embora a mortalidade não tenha sido diferente.[55]

Se um paciente precisar de ciclos repetidos de antibióticos com monoterapia, há um risco de evoluir para resistência que pode resultar em falhas de tratamento subsequentes. Com cada infecção, é necessária

atenção cuidadosa ao perfil de sensibilidade ao antibiótico do organismo suspeitado ou detectado em culturas.

Risco médio a elevado: risco elevado para infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) ou *Streptococcus viridans*

Vancomicina empírica deve ser reservada para instituições com altas taxas de MRSA e/ou *Streptococcus viridans*. Os dados que apoiam o uso da vancomicina em pacientes com *S viridans* são de um estudo multinacional que não mostrou diferença na morbidade ou na mortalidade sem a terapia empírica com vancomicina, exceto em pacientes com bacteremia por *S viridans*.^[56] Linezolid pode ser usada como uma alternativa em pacientes com intolerância à vancomicina.^[57]

As diretrizes da Infectious Disease Society of America (IDSA) citam que a presença de acessos centrais não é indicação para vancomicina empírica, e acessos centrais não precisam ser removidos, a menos que uma infecção do túnel seja estabelecida.^[58]

As recomendações para pacientes com risco elevado para MRSA ou *S viridans* só se aplicam a pacientes nos grupos de risco médio ou elevado. Pacientes com risco de MRSA ou *S viridans* não devem ser considerados de baixo risco ou apropriados para tratamento ambulatorial com antibióticos orais.

Antibióticos empíricos: pacientes de baixo risco

Para pacientes de baixo risco (aqueles que apresentam tumores sólidos, neutropenia esperada <7 dias, sinais vitais estáveis, adesão ao tratamento, sem disfunção de órgãos, tolerância a medicamentos por via oral e fluidos, residência a até 30 minutos de uma clínica, presença de um cuidador 24 horas e acesso a telefone e transporte), uma tentativa de terapia oral ambulatorial com ciprofloxacino e amoxicilina/ácido clavulânico é sustentada pela experiência do MD Anderson Cancer Center.^[39]

Duração do tratamento

Assim que os antibióticos começam a ser administrados, o tempo mediano de resposta clínica é de 5 a 7 dias, e os antibióticos não precisam ser trocados empiricamente apesar da persistência da febre pelos primeiros 3 a 5 dias.^[59]

Em pacientes com infecções documentadas, a duração da terapia depende do organismo específico e do local da infecção. Os antibióticos devem continuar durante pelo menos a duração da neutropenia (ou seja, até que a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 500 células/microlitro), ou mais se clinicamente necessário (10 a 14 dias de tratamento é geralmente suficiente para a maioria das infecções).^[58]

Em pacientes com hemoculturas negativas e onde nenhuma fonte de infecção consegue ser identificada, os antibióticos devem ser mantidos até que o paciente esteja assintomático e afebril por 48 horas, e a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 500 células/microlitro e esteja aumentando.^[58] ^[54] ^[53] Em pacientes com hemoculturas negativas e contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/microlitro, a antibioticoterapia pode ser suspensa desde que estejam afebris por 5 a 7 dias e não tenham complicações; a exceção a essa recomendação são os pacientes de alto risco com leucemia, nos quais a antibioticoterapia é, em geral, mantida por até 10 dias ou até que a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 500 células/microlitro.^[54] Em alternativa, os antibióticos podem ser mantidos em pacientes que permanecem neutropênicos até que um ciclo de tratamento apropriado tenha sido completado e todos os sinais e sintomas tenham resolvido; o paciente pode então retomar a profilaxia oral com fluoroquinolona até à recuperação da medula óssea.^[58]

Pacientes com febre persistente, apesar da recuperação dos neutrófilos, devem receber avaliação adicional por especialistas.[54]

Falhas do tratamento: mudanças no tratamento

A falha do antibiótico é definida pela febre persistente depois dos primeiros 3 a 5 dias de tratamento. Assim, a avaliação para uma infecção fúngica ou bacteriana oculta, com foco obscuro ou organismos resistentes, deve ser imediata. Se essa avaliação não revelar nada, os antibióticos iniciais devem ser continuados com a adição de vancomicina e/ou agentes antifúngicos. Um ensaio randomizado e prospectivo, que comparou as estratégias de terapia empírica antifúngica para o tratamento de febre neutropênica persistente com a estratégia preventiva guiada por testes de galactomanana sérica positiva e tomografia computadorizada (TC) do tórax sugestiva de aspergilose pulmonar invasiva, descobriu que a última levou à redução do uso de antifúngicos empíricos sem aumentar a mortalidade.[60] Esses achados sugerem que antifúngicos podem ser reservados para pacientes com evidência clínica ou sorológica de infecção fúngica. Se o paciente não sofrer defervescência em 72 horas após o início da vancomicina ou de agentes antifúngicos, esses antibióticos devem ser descontinuados. Se uma avaliação posterior conseguir identificar algum organismo específico, os antibióticos empíricos podem ser trocados para adequar a terapia. No entanto, se o médico suspeitar que a infecção é polimicrobiana, é razoável continuar com os antibióticos empíricos e acrescentar uma terapia individualizada contra o novo organismo identificado.

Em pacientes com falha de antibiótico, os antibióticos devem ser continuados até à remissão da neutropenia, seguidos por observação estrita em cada caso.

As opções de antifúngicos incluem micafungina, fluconazol, voriconazol ou anfotericina B, todos administrados por via intravenosa. A escolha do antifúngico costuma ser ditada pelo perfil de resistência do paciente ou da instituição, pelos fatores de risco para aspergilose (isto é, tratar com voriconazol ou anfotericina B) e pela gravidade da doença: por exemplo, tratamento mais agressivo com voriconazol ou anfotericina B se o paciente estiver mais criticamente enfermo. Os acessos centrais devem ser removidos na vigência de fungemia.[35]

Não há diretrizes sobre se os pacientes devem receber agentes antifúngicos em associação com antibióticos iniciais, mas os agentes antifúngicos devem ser considerados em todos os pacientes. Isso se baseia em dados da década de 1980 que sugerem que aproximadamente um terço dos pacientes que ainda estão febris, apesar de 7 dias de antibiótico, apresentam infecção fúngica sistêmica.[61] [62] No entanto, um ensaio clínico randomizado e controlado avaliou o uso de antifúngicos empíricos em casos de febre neutropênica persistente apesar dos antibióticos de amplo espectro com o uso preventivo de antifúngicos, definido como tratamento para pacientes com neutropenia febril persistente que apresentam evidências clínicas, de imagem ou ensaio de antígeno galactomanano que sugerem doença fúngica.[63] Embora a última tenha resultado em infecções fúngicas mais invasivas, não foi inferior em relação à mortalidade e reduziu significativamente os custos dos medicamentos antifúngicos.

Se o paciente estiver piorando apesar da adição de agentes antifúngicos, a ampliação ou a alteração da cobertura Gram-negativa devem ser consideradas (inclusive cobertura dupla para *Pseudomonas*). Cobertura anaeróbia (por exemplo, metronidazol ou clindamicina) e cobertura Gram-positiva (por exemplo, linezolida ou daptomicina caso o paciente já esteja recebendo vancomicina) também devem ser consideradas. Um especialista em doenças infecciosas deve ser consultado.

Infecção viral e por Mycobacterium

Na ausência de defervescência após 3 a 5 dias de antibióticos empíricos, ou na presença de suspeita de síndrome viral, uma cultura viral positiva deve exigir terapia com um agente antiviral apropriado para a infecção viral e para o perfil de resistência viral do paciente, se disponível. As opções incluem aciclovir ou ganciclovir, inicialmente. Se a infecção viral persistir, foscarnete é uma opção para organismos possivelmente resistentes.

Na ausência de defervescência após 3 a 5 dias de antibióticos empíricos, ou na presença de suspeita de infecção por Mycobacterium, uma cultura positiva para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) deve exigir tratamento. Deve-se determinar se a cultura positiva é infecção por Mycobacterium tuberculosis (MTB) ou por complexo Mycobacterium avium (MAC). Se for MTB, o tratamento deve ser com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Se for MAC, o tratamento deve ser com claritromicina ou azitromicina e etambutol, rifabutina, ciprofloxacino ou ampicacina.

Fatores estimuladores de colônias (CSFs)

O uso de CSFs em pacientes com neutropenia febril é controverso. Diversos estudos randomizados foram feitos, mas nenhum mostrou um benefício consistente em relação à duração da antibioticoterapia e da hospitalização, e nenhum deles demonstrou uma melhora na mortalidade.^[47] Sendo assim, o uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) empírico ou fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) em pacientes com neutropenia febril não é recomendado por diversas sociedades profissionais, inclusive a American Society of Clinical Oncology (ASCO), com a exceção de que talvez seja razoável o uso em pacientes de alto risco com pneumonia, hipotensão ou fungemia.^[18] Um ensaio randomizado designado a investigar o benefício do G-CSF empírico em pacientes com tumores sólidos e neutropenia febril considerou risco elevado (contagem absoluta de neutrófilos <100 células/microlitro, baixa latência em decorrência de quimioterapia prévia [<10 dias], sepse ou infecção inicial documentada clinicamente, comorbidade grave, capacidade funcional do Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG PS] igual a 3 ou 4, ou estado de hospitalização prévia).^[64] Esse estudo documentou uma melhora em duração da neutropenia, duração da antibioticoterapia e duração da hospitalização, mas não mostrou nenhuma diferença no período de defervescência ou mortalidade global. Uma metanálise revisou os resultados de ensaios clínicos randomizados comparando o uso de antibióticos isolados com o uso de antibióticos e fatores estimuladores de colônias (CSFs) para tratamento de neutropenia febril, e igualmente não apresentou diferença na sobrevida global, embora a adição de CSFs tenha diminuído de fato o tempo de recuperação neutrofílica, assim como o número de dias de permanência no hospital e a duração do uso de antibióticos.^[65]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Inicial		(resumo)
risco médio a elevado de complicação ou morte: apresentação inicial		
.....	1a	antibioticoterapia empírica em pacientes hospitalizados

Inicial		(resumo)
■ risco elevado para infecção por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) ou <i>Streptococcus viridans</i>	mais	vancomicina ou linezolida
■ contagem absoluta de neutrófilos <100 células/microlitro, com pneumonia, hipotensão, fungemia, quimioterapia recente ou hospitalização	adjunto	consideração de fator estimulador de colônias
baixo risco de complicação ou morte: apresentação inicial		
	1a	antibioticoterapia empírica em pacientes ambulatoriais

Agudo		(resumo)
falha do antibiótico: febre contínua após 3 a 5 dias de tratamento		
	1a	avaliação para infecções ocultas + antibióticos iniciais continuados
■ nenhum organismo identificado: não recebendo vancomicina ou linezolida	mais	vancomicina (ou linezolida ou daptomicina se houver intolerância à vancomicina) + revisão após 3 dias
	adjunto	consideração de agentes antifúngicos + revisão após 3 dias
■ nenhum organismo identificado: recebendo vancomicina ou linezolida	adjunto	consideração de troca de agentes antibacterianos ou adição de antifúngicos + revisão após 3 dias
■ organismo bacteriano identificado	mais	antibioticoterapia específica
■ organismo fúngico identificado	mais	agentes antifúngicos
■ organismo viral identificado	mais	agentes antivirais
■ organismo do gênero <i>Mycobacterium</i> identificado	mais	agentes antimicobacterianos

Opções de tratamento

Inicial

risco médio a elevado de complicação ou morte: apresentação inicial

risco médio a elevado de complicação ou morte: apresentação inicial

1a

antibioticoterapia empírica em pacientes hospitalizados

Opções primárias

» **imipeném/cilastatina**: 1 g por via intravenosa a cada 8 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

OU

» **meropeném**: 1 g por via intravenosa a cada 8 horas

OU

» **cefepima**: 2 g por via intravenosa a cada 8 horas

OU

» **piperacilina/tazobactam**: 4.5 g por via intravenosa a cada 6 horas
A dose consiste em 4 g de piperacilina associada a 0.5 g de tazobactam.

-ou-

» **imipeném/cilastatina**: 1 g por via intravenosa a cada 8 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

-ou-

» **meropeném**: 1 g por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **cefepima**: 2 g por via intravenosa a cada 8 horas

--E--

» **amicacina**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas ou a cada 24 horas se clinicamente apropriado
Monitoramento de níveis séricos de amicacina de acordo com as diretrizes locais.

OU

» **piperacilina/tazobactam**: 4.5 g por via intravenosa a cada 6 horas

Inicial

A dose consiste em 4 g de piperacilina associada a 0.5 g de tazobactam.

-e-

» **tigeciclina**: 100 mg por via intravenosa inicialmente como uma dose de ataque, seguidos por 50 mg a cada 12 horas

» Pacientes sob risco: neutropenia grave e prolongada; com história de uso de corticosteroides; idade avançada (>65 anos); estado pós-quimioterapia intensiva; com cateteres centrais; com estágio mais avançado da doença; e com evidência de dano tecidual.[9]

» A monoterapia com cefepima, imipeném/ cilastatina ou meropeném constituem opções aceitáveis. Terapia combinada também pode ser considerada com um aminoglicosídeo, com descontinuação precoce do aminoglicosídeo se as culturas não revelarem evidência de infecção pseudomônica. Uma metanálise encontrou aumento da mortalidade por todas as causas ao comparar cefepima com antibióticos betalactâmicos diferentes.[47] 6[B]Evidence No entanto, uma metanálise posterior realizada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA não encontrou aumento na mortalidade.[49] A cefepima continua sendo uma escolha aceitável para terapia empírica. Piperacilina/ tazobactam tem sido associada às menores taxas de mortalidade de todos os antibióticos beta-lactâmicos antipseudomonas e demonstrou não-inferioridade ao cefepime em ensaios clínicos randomizados.[51] [52] [50] Seu uso como monoterapia é recomendado em locais em que a resistência não é prevalente, dependendo em suscetibilidades bacterianas institucionais locais.[53] A terapia combinada com piperacilina/tazobactam e um aminoglicosídeo pode ser preferível em pacientes de alto risco com neutropenia prolongada.[54] Um estudo randomizado de piperacilina/tazobactam isolados ou a combinação de piperacilina/ tazobactam associados à tigeciclina em pacientes com neutropenia febril e alto risco de neoplasias hematológicas demonstrou que a combinação é segura, bem tolerada e mais eficaz conforme medido pela resolução de febre sem alterações nos antibióticos, embora a mortalidade não tenha sido diferente.[55]

» Assim que os antibióticos começam a ser administrados, o tempo mediano de resposta clínica é de 5 a 7 dias, e os antibióticos não precisam ser trocados apesar da persistência da febre pelos primeiros 3 a 5 dias.[59]

»

Inicial

» Em pacientes com infecções documentadas, a duração da terapia depende do organismo específico e do local da infecção. Os antibióticos devem continuar durante pelo menos a duração da neutropenia (ou seja, até que a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 500 células/microlitro), ou mais se clinicamente necessário (10 a 14 dias de tratamento é geralmente suficiente para a maioria das infecções).^[58]

» Em pacientes com hemoculturas negativas e onde nenhuma fonte de infecção consegue ser identificada, os antibióticos devem ser mantidos até que o paciente esteja assintomático e afebril por 48 horas, e a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 500 células/microlitro e esteja aumentando.^[58] ^[54] ^[53] Em pacientes com hemoculturas negativas e contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/microlitro, a antibioticoterapia pode ser suspensa desde que estejam afebris por 5 a 7 dias e não tenham complicações; a exceção a essa recomendação são os pacientes de alto risco com leucemia, nos quais a antibioticoterapia é, em geral, mantida por até 10 dias ou até que a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 500 células/microlitro.^[54] Em alternativa, os antibióticos podem ser mantidos em pacientes que permanecem neutropênicos até que um ciclo de tratamento apropriado tenha sido completado e todos os sinais e sintomas tenham resolvido; o paciente pode então retomar a profilaxia oral com fluoroquinolona até à recuperação da medula óssea.^[58]

» Pacientes com febre persistente, apesar da recuperação dos neutrófilos, devem receber avaliação adicional por especialistas.^[54]

■ **risco elevado para infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) ou *Streptococcus viridans***

mais

vancomicina ou linezolida

Opções primárias

» **vancomicina:** 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

OU

» **linezolida:** 600 mg por via intravenosa a cada 12 horas

» Pacientes com risco elevado para MRSA ou *S. viridans* incluem aqueles com hipotensão, mucosite, infecção na pele ou em locais de inserção de cateter, história de colonização por MRSA ou uso recente de quinolona profilática.

Inicial

- » Vancomicina empírica deve ser reservada para instituições com altas taxas de MRSA e/ou S viridans.
- » Linezolida pode ser usada como uma alternativa em pacientes com intolerância à vancomicina.
- » As diretrizes da Infectious Disease Society of America (IDSA) citam que a presença de acessos centrais não é indicação para vancomicina empírica, e acessos centrais não precisam ser removidos, a menos que uma infecção do túnel seja estabelecida.[58]
- » Assim que os antibióticos começam a ser administrados, o tempo mediano de resposta clínica é de 5 a 7 dias, e os antibióticos não precisam ser trocados apesar da persistência da febre pelos primeiros 3 a 5 dias.[59]
- »
- » Em pacientes com infecções documentadas, a duração da terapia depende do organismo específico e do local da infecção. Os antibióticos devem continuar durante pelo menos a duração da neutropenia (ou seja, até que a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 500 células/microlitro), ou mais se clinicamente necessário (10 a 14 dias de tratamento é geralmente suficiente para a maioria das infecções).[58]
- » Em pacientes com hemoculturas negativas e onde nenhuma fonte de infecção consegue ser identificada, os antibióticos devem ser mantidos até que o paciente esteja assintomático e afebril por 48 horas, e a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 500 células/microlitro e esteja aumentando.[58] [54] [53] Em pacientes com hemoculturas negativas e contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/microlitro, a antibioticoterapia pode ser suspensa desde que estejam afebris por 5 a 7 dias e não tenham complicações; a exceção a essa recomendação são os pacientes de alto risco com leucemia, nos quais a antibioticoterapia é, em geral, mantida por até 10 dias ou até que a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 500 células/microlitro.[54] Em alternativa, os antibióticos podem ser mantidos em pacientes que permanecem neutropênicos até que um ciclo de tratamento apropriado tenha sido completado e todos os sinais e sintomas tenham resolvido; o paciente pode então retomar a profilaxia oral com fluoroquinolona até à recuperação da medula óssea.[58]

Inicial

- **contagem absoluta de neutrófilos <100 células/microlitro, com pneumonia, hipotensão, fungemia, quimioterapia recente ou hospitalização**

adjunto

» Pacientes com febre persistente, apesar da recuperação dos neutrófilos, devem receber avaliação adicional por especialistas.[54]

consideração de fator estimulador de colônias

» O uso de fatores estimuladores de colônias (CSFs) em pacientes com neutropenia febril é controverso.

» O uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSFs) empíricos ou fatores estimuladores de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSFs) em pacientes com neutropenia febril não é recomendado por diversas sociedades profissionais, inclusive a American Society of Clinical Oncology (ASCO), com a exceção de que talvez seja razoável o uso em pacientes de alto risco com pneumonia, hipotensão ou fungemia.[18]

» Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs) comparando o uso de antibióticos isolados com o uso de antibióticos e fatores estimuladores de colônias (CSFs) para tratamento de neutropenia febril não apresentou diferença na sobrevivência global, embora a adição de CSFs tenha diminuído de fato o tempo de recuperação neutrofílica, assim como o número de dias de permanência no hospital e a duração do uso de antibióticos.[65]

baixo risco de complicação ou morte: apresentação inicial

1a

antibioticoterapia empírica em pacientes ambulatoriais**Opções primárias**

» **amoxicilina/ácido clavulânico**: 500 mg por via oral três vezes ao dia
A dose se refere ao componente amoxicilina.

-e-

» **ciprofloxacino**: 750 mg por via oral duas vezes ao dia

» Para pacientes de baixo risco (aqueles que apresentam tumores sólidos, neutropenia esperada <7 dias, sinais vitais estáveis, adesão ao tratamento, sem disfunção de órgãos, tolerância a medicamentos por via oral e fluidos, residência a até 30 minutos de uma clínica, presença de um cuidador 24 horas, e acesso a telefone e transporte), uma tentativa de terapia oral ambulatorial com ciprofloxacino ou amoxicilina/ácido clavulânico é sustentada

Inicial

pela experiência do MD Anderson Cancer Center. Uma metanálise descobriu que o tratamento ambulatorial da neutropenia febril é uma alternativa segura e eficaz ao tratamento de pacientes hospitalizados, sem diferença em falha do tratamento ou taxa de mortalidade.[43]

» Assim que os antibióticos começam a ser administrados, o tempo mediano de resposta clínica é de 5 a 7 dias, e os antibióticos não precisam ser trocados apesar da persistência da febre pelos primeiros 3 a 5 dias.[59]

» Em pacientes com infecções documentadas, a duração da terapia depende do organismo específico e do local da infecção. Os antibióticos devem continuar durante pelo menos a duração da neutropenia (ou seja, até que a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 500 células/microlitro), ou mais se clinicamente necessário (10 a 14 dias de tratamento é geralmente suficiente para a maioria das infecções).[58]

» Em pacientes com hemoculturas negativas e onde nenhuma fonte de infecção consegue ser identificada, os antibióticos devem ser mantidos até que o paciente esteja assintomático e afebril por 48 horas, e a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥ 500 células/microlitro e esteja aumentando.[58] [54] [53] Em pacientes com hemoculturas negativas e contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/microlitro, a antibioticoterapia pode ser suspensa desde que estejam afebris por 5 a 7 dias e não tenham complicações.[54] Em alternativa, os antibióticos podem ser mantidos em pacientes que permanecem neutropênicos até que um ciclo de tratamento apropriado tenha sido completado e todos os sinais e sintomas tenham resolvido.[58]

» Pacientes com febre persistente, apesar da recuperação dos neutrófilos, devem receber avaliação adicional por especialistas.[54]

Agudo

falha do antibiótico: febre contínua após 3 a 5 dias de tratamento

falha do antibiótico: febre contínua após 3 a 5 dias de tratamento

1a

avaliação para infecções ocultas + antibióticos iniciais continuados

» A falha do antibiótico é definida pela febre persistente depois dos primeiros 3 a 5 dias de tratamento. Assim, a avaliação para uma infecção fúngica ou bacteriana oculta, com foco

Agudo

■ **nenhum organismo identificado: não recebendo vancomicina ou linezolida**

mais

obscuro ou organismos resistentes, deve ser imediata.

» Em pacientes de baixo risco com falha da antibioticoterapia empírica ambulatorial, considerar trocar para antibioticoterapia empírica intravenosa.

» Quando um organismo específico for identificado, trocar de terapia empírica para terapia individualizada costuma ser necessário (significa descontinuação da terapia empírica e iniciação da terapia individualizada). No entanto, se houver suspeita de processo polimicrobiano, o médico pode decidir continuar a terapia empírica com a adição da terapia individualizada contra o novo organismo identificado.

vancomicina (ou linezolida ou daptomicina se houver intolerância à vancomicina) + revisão após 3 dias

Opções primárias

» **vancomicina:** 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

Opções secundárias

» **linezolida:** 600 mg por via intravenosa a cada 12 horas

OU

» **daptomicina:** 6 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

» Falha de antibiótico (febre persistente depois dos primeiros 3 a 5 dias de tratamento) indica necessidade de avaliação para infecção oculta fúngica ou bacteriana com foco obscuro ou organismos resistentes. Se essa avaliação não revelar nada, os antibióticos iniciais devem ser continuados com a adição de vancomicina (ou linezolida se houver intolerância à vancomicina) e/ou agentes antifúngicos.

» Se o paciente não sofrer defervescência em 72 horas após o início da vancomicina ou de agentes antifúngicos, esses antibióticos devem ser descontinuados. Em pacientes com falha de antibiótico, os antibióticos devem ser continuados até a remissão da neutropenia, seguidos por observação estrita em cada caso.

» Se o paciente estiver deteriorando apesar da adição de vancomicina, infecções Gram-positivas resistentes à vancomicina devem ser consideradas e a cobertura deve ser feita com

Agudo

adjunto

linezolida ou daptomicina, ou infecções fúngicas devem ser consideradas e a cobertura deve ser feita com fluconazol, voriconazol ou anfotericina B. Um especialista em doenças infecciosas deve ser consultado.

consideração de agentes antifúngicos + revisão após 3 dias

Opções primárias

» **micafungina**: 100 mg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 2 doses, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

OU

» **fluconazol**: 800 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 400 mg por via intravenosa a cada 24 horas

» Falha de antibiótico (febre persistente depois dos primeiros 3 a 5 dias de tratamento) indica necessidade de avaliação para infecção oculta fúngica ou bacteriana com foco obscuro ou organismos resistentes. Se essa avaliação não revelar nada, os antibióticos iniciais devem ser continuados com a adição de vancomicina (ou linezolida em pacientes com intolerância à vancomicina) e/ou agentes antifúngicos.

» Não há diretrizes sobre quais pacientes devem receber agentes antifúngicos em associação com os antibióticos iniciais, mas, com base nos dados da década de 1980 que sugerem que aproximadamente um terço dos pacientes continuam febris depois de 7 dias de antibióticos e apresentam infecção fúngica sistêmica, antifúngicos devem ser considerados.^[61] [62] Um ensaio randomizado e prospectivo, que comparou as estratégias de terapia empírica antifúngica para o tratamento de febre neutropênica persistente com a estratégia preventiva guiada por testes de galactomanana sérica positiva e tomografia computadorizada (TC) do tórax sugestiva de aspergilose pulmonar invasiva, descobriu que a última levou à redução

Agudo

■ **nenhum organismo identificado: recebendo vancomicina ou linezolida**

adjunto

do uso de antifúngicos empíricos, sem aumentar a mortalidade.^[60] Esses achados sugerem que antifúngicos podem ser reservados para pacientes com evidência clínica ou sorológica de infecção fúngica.

» Se o paciente estiver piorando apesar da adição de agentes antifúngicos, a ampliação ou a alteração da cobertura Gram-negativa devem ser consideradas (inclusive cobertura dupla para *Pseudomonas*). Um especialista em doenças infecciosas deve ser consultado.

» Se o paciente não sofrer defervescência em 72 horas após o início da vancomicina ou de agentes antifúngicos, esses antibióticos devem ser descontinuados. Em pacientes com falha de antibiótico, os antibióticos devem ser continuados até a remissão da neutropenia, seguidos por observação estrita em cada caso.

consideração de troca de agentes antibacterianos ou adição de antifúngicos + revisão após 3 dias

» Vancomicina (ou linezolida em pacientes intolerantes à vancomicina) deve ser descontinuada apenas após 3 dias de tratamento se o paciente estiver deteriorando clinicamente, e ao trocar para um antibiótico que cubra organismos Gram-positivos resistentes à vancomicina, como linezolida ou daptomicina.

» Como alternativa, apesar da continuidade da deterioração clínica, a vancomicina pode ser continuada e agentes antifúngicos adicionados, e cobertura para anaeróbios incluída ou cobertura para Gram-negativos ampliada. Um especialista em doenças infecciosas deve ser consultado.

» Um ensaio randomizado e prospectivo, que comparou as estratégias de terapia empírica antifúngica para o tratamento de febre neutropênica persistente com a estratégia preventiva guiada por testes de galactomanana sérica positiva e tomografia computadorizada (TC) do tórax sugestiva de aspergilose pulmonar invasiva, descobriu que a última levou à redução do uso de antifúngicos empíricos, sem aumentar a mortalidade.^[60] Esses achados sugerem que antifúngicos podem ser reservados para pacientes com evidência clínica ou sorológica de infecção fúngica.

■ **organismo bacteriano identificado**

mais

antibioticoterapia específica

» Falha de antibiótico (febre persistente depois dos primeiros 3 a 5 dias de tratamento) indica

Agudo

■ organismo fúngico identificado

mais

necessidade de avaliação para infecção oculta fúngica ou bacteriana com foco obscuro ou organismos resistentes.

» Quando o organismo bacteriano for identificado, a terapia antibacteriana deve ser adequada ao organismo da cultura.

» Em pacientes com falha de antibiótico, os antibióticos devem ser continuados até à remissão da neutropenia, seguidos por observação estrita em cada caso.

agentes antifúngicos**Opções primárias**

» **micafungina**: 100 mg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas por 2 doses, seguidos por 4 mg/kg a cada 12 horas

OU

» **fluconazol**: 800 mg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 400 mg por via intravenosa a cada 24 horas

» Falha de antibiótico (febre persistente depois dos primeiros 3 a 5 dias de tratamento) indica necessidade de avaliação para infecção oculta fúngica ou bacteriana com foco obscuro ou organismos resistentes.

» Se o paciente não sofrer defervescência em 72 horas após o início de agentes antifúngicos, esses agentes devem ser descontinuados. Em pacientes com falha de antibiótico, os antibióticos devem ser continuados até a remissão da neutropenia, seguidos por observação estrita em cada caso.

» As opções de antifúngicos incluem micafungina, fluconazol, voriconazol ou anfotericina B, todos administrados por via intravenosa. A escolha do antifúngico costuma ser ditada por perfil de resistência do paciente ou da instituição, fatores de risco para aspergilose (isto é, tratar com voriconazol

Agudo

■ organismo viral identificado

mais

ou anfotericina B) e gravidade da doença: por exemplo, tratamento mais agressivo com voriconazol ou anfotericina B se o paciente estiver mais criticamente enfermo.

» Acessos centrais devem ser removidos em casos de fungemia.[35]

agentes antivirais

Opções primárias

» **aciclovir**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ganciclovir**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **foscarnete**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Na ausência de defervescência após 3 a 5 dias de antibióticos empíricos, ou na presença de suspeita de síndrome viral, uma cultura viral positiva deve exigir terapia com um agente antiviral apropriado para a infecção viral e para o perfil de resistência viral do paciente, se disponível.

» As opções incluem aciclovir ou ganciclovir, inicialmente. Se a infecção viral persistir, foscarnete é uma opção para organismos possivelmente resistentes.

» A dose do agente antiviral depende do tipo de infecção.

■ organismo do gênero *Mycobacterium* identificado

mais

agentes antimicobacterianos

Opções primárias

tratamento de MTB

» **rifampicina**: 600 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **isoniazida**: 300 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **pirazinamida**: 15-30 mg/kg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **etambutol**: 15 mg/kg por via oral uma vez ao dia

OU

Agudo

tratamento de MAC

» **claritromicina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, ou 1000 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

-ou-

» **azitromicina**: 250 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **etambutol**: 15 mg/kg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **rifabutina**: 300 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **amicacina**: 15 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 8 horas

» Na ausência de defervescência após 3 a 5 dias de antibióticos empíricos ou na presença de suspeita de infecção por *Mycobacterium*, uma cultura positiva para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) deve exigir tratamento.

» Deve-se determinar se a cultura positiva é infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ou por complexo *Mycobacterium avium* (MAC).

» Se for MTB, o tratamento deve ser com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol.

» Se for MAC, o tratamento deve ser com claritromicina ou azitromicina associada a etambutol, rifabutina, ciprofloxacino ou amicacina.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem estar sob os estritos cuidados de um médico oncologista com acompanhamento rigoroso, incluindo história, exame físico e exames laboratoriais de rotina. Para pacientes que necessitam de ressuscitação, a avaliação clínica pode ser necessária a cada 2 a 4 horas. A avaliação diária é recomendada até que o paciente esteja afebril e tenha uma contagem absoluta de neutrófilos ≥ 500 células/microlitro.[54] Não há recomendações oficiais para o monitoramento quando o paciente se encontra afebril e não está mais recebendo antibióticos.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem monitorar e relatar imediatamente qualquer temperatura ≥ 38 °C (≥ 100.4 °F) para o médico oncologista.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
supercrescimento fúngico induzido por antibióticos	curto prazo	média
O uso de antibióticos de amplo espectro pode resultar no supercrescimento fúngico, que pode se manifestar com febre persistente ou recorrente apesar da administração de antibióticos de amplo espectro. Febre persistente ou recorrente durante tratamento com antibióticos indica necessidade de culturas fúngicas e consideração de tratamento empírico com agentes antifúngicos.		
mortalidade	curto prazo	baixa
A mortalidade por neutropenia febril diminui para 10% entre todos os pacientes que apresentam a condição.[4] O risco, no entanto, é maior em pacientes que apresentam hipotensão e bacteremia documentada (risco elevado de 24% a 82%).[68] [69] [70] Também é elevada em pacientes com pneumonia, câncer não controlado, infecções polimicrobianas e idade avançada.[71] [72] [73]		
colite por Clostridium difficile induzida por antibióticos	variável	alta
O uso de antibióticos de amplo espectro pode resultar no desenvolvimento de colite por C difficile, que pode ser transitória ou tornar-se um problema continuado em decorrência de imunossupressão repetida. Deve ser suspeitada em pacientes que recebem antibióticos ou com história de exposição a antibióticos que apresentam diarreia volumosa associada a dor em cólica, febre e leucocitose.		
infecções resistentes a múltiplos medicamentos induzidas por antibióticos	variável	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
O uso empírico de antibióticos de amplo espectro pode resultar na colonização e/ou infecção por organismos resistentes a múltiplos medicamentos, com os quais o paciente corre o risco de ser infectado na presença de imunossupressão contínua. Deve-se suspeitar de infecções resistentes a múltiplos medicamentos se o paciente apresentar febres recorrentes ou persistentes durante o tratamento com antibióticos. As culturas com sensibilidades são o padrão ouro para o diagnóstico.		

Prognóstico

Neutropenia febril, se não tratada nas primeiras 48 horas, está associada a uma mortalidade de cerca de 50%.^[3] É, portanto, uma emergência oncológica, e antibióticos empíricos na ausência de uma infecção identificada têm sido o tratamento padrão desde 1971.^[4] A administração imediata de antibióticos resultou em uma taxa de resposta de até 60% a 70% e diminuiu a taxa de mortalidade para 10%.^[4]

Duração de hospitalização para pacientes de risco médio a elevado

Aproximadamente 80% dos pacientes internados com o primeiro episódio de neutropenia febril ficam hospitalizados entre 1 e 10 dias (40% <5 dias, 42% de 5 a 10 dias), com um período mediano de hospitalização de 11.21 dias. A duração da hospitalização costuma aumentar com a repetição dos episódios.^{[66] [67]}

A duração da hospitalização e as complicações por neutropenia febril também estão associadas a >65 anos de idade, estágio avançado da doença, duração e magnitude da neutropenia, doenças clínicas comórbidas e disfunção de órgãos, capacidade funcional comprometida e hipoalbuminemia.^{[7] [8]}

Além disso, pacientes que apresentam hipotensão, bacteremia documentada ou pneumonia apresentam aumento do risco de complicações por neutropenia febril, incluindo morte.^{[68] [69] [70] [71] [72] [73]}

Risco de neutropenia febril recorrente

Uma história de neutropenia febril é preditora de episódios subsequentes de neutropenia febril, e as diretrizes da American Society of Clinical Oncology (ASCO), da National Cancer Center Network (NCCN) e da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recomendam o uso profilático de fatores estimuladores de colônias com ciclos subsequentes de quimioterapia.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2012

Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO)

Publicado por: Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology

Última publicação em:
2014

Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2012

2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours

Publicado por: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Última publicação em:
2011

Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2016

EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer

Publicado por: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Última publicação em:
2003

América do Norte

NCCN practice guidelines in oncology: myeloid growth factors

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

NCCN practice guidelines in oncology: prevention and treatment of cancer-related infections

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2015

Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America

Publicado por: Infectious Disease Society of America

Última publicação em:
2011

Nível de evidência

1. Redução do risco de neutropenia febril e hospitalização em pacientes neutropênicos que recebem quimioterapia para tumores de órgão sólido ou linfoma tratados com levofloxacino profilático: existem evidências de alta qualidade do estudo SIGNIFICANT de que pacientes com tumores de órgão sólido ou linfoma tratados com levofloxacino profilático (em comparação com placebo) mostraram reduções de 36% no risco de neutropenia febril e de 28% no risco de hospitalização. No entanto, não houve diferenças nas mortalidades global ou relacionada à infecção quando os pacientes receberam antibióticos profiláticos.[29] Embora a evidência seja boa, ainda não foi estabelecido um consenso sobre o uso de antibióticos profiláticos.
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Redução do risco de neutropenia febril em pacientes neutropênicos com leucemia aguda, tumores de órgão sólido ou linfoma tratados com levofloxacino profilático: existem evidências de alta qualidade do estudo GIMEMA de que pacientes tratados para leucemia aguda versus tumores sólidos ou linfoma demonstraram reduções equivalentes dos riscos entre os dois grupos em relação à neutropenia febril (20%) com a utilização de levofloxacino profilático. Não houve diferença na mortalidade global. Quando estratificados por tipo de neoplasia (leucemia versus tumores sólidos/linfoma), não houve diferença na mortalidade. Embora não tenha sido um desfecho primário, o estudo GIMEMA documentou um maior nível de bactérias resistentes a quinolonas em pacientes que receberam levofloxacino profilático, mas isso não influenciou o desfecho clínico.[30] Embora a evidência seja boa, ainda não foi estabelecido um consenso sobre o uso de antibióticos profiláticos.
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Melhora na morbidade e na mortalidade associadas à infecção e da mortalidade global em pacientes tratados com quinolonas profiláticas: existem evidências de qualidade moderada de uma metanálise que incluiu 95 estudos de 1973 a 2004, dos quais 54 foram estudos sobre quinolonas profiláticas, mostrando uma melhora da morbidade e da mortalidade associadas à infecção, e da mortalidade global em pacientes tratados com quinolonas. No entanto, a maioria desses pacientes tinha neoplasias hematológicas.[31]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
4. Prevenção de neutropenia febril, neutropenia grau IV e leucopenia em pacientes que recebem quimioterapia para câncer de mama em estágio T2-T4: existem evidências de qualidade moderada do estudo GEPARTRIO, um estudo 4 por 4 que comparou tratamento com quinolona profilática (ciprofloxacino) com tratamento com fator estimulador de colônias de granulócitos (filgrastim/lenograstim ou pegfilgrastim). Os pacientes que receberam docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida para câncer de mama em estágio T2-T4 receberam prescrição de ciprofloxacino isolado, filgrastim/lenograstim profilático isolado ou pegfilgrastim profilático isolado, ou pegfilgrastim profilático associado a ciprofloxacino, e foram avaliados para prevenção de neutropenia febril, neutropenia

grau IV e leucopenia. Foi descoberto que o uso de pegfilgrastim profilático isolado é superior ao uso de ciprofloxacino profilático isolado ou filgrastim/lenograstim isolado. A adição de ciprofloxacino ao pegfilgrastim profilático resultou em ausência de neutropenia febril no primeiro ciclo e de eventos neutropênicos fatais. Esse estudo não foi feito para investigar o impacto dessas medidas profiláticas sobre as hospitalizações, a mortalidade relacionada à neutropenia ou a mortalidade global.[33]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

5. Resposta clínica e sobrevida: existem evidências de qualidade moderada de um estudo inicial de referência de que a administração empírica imediata de uma combinação de antibióticos antipseudomonas (por exemplo, penicilina, carbenicilina e gentamicina) em pacientes com neutropenia no início da febre resultou em benefício clínico significativo em relação a resposta e sobrevida.[4]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

6. Mortalidade por todas as causas: existem evidências de qualidade moderada de uma metanálise de ensaios randomizados que compararam cefepima com um antibiótico betalactâmico diferente com ou sem um antibiótico não betalactâmico de que houve aumento da mortalidade por todas as causas em pacientes tratados com esquemas que contêm cefepima, embora não tenha havido diferenças nas falhas de tratamento, nas superinfecções ou nos eventos adversos.[47]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med. 1985;145:1621-1629.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000;18:3038-3051.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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-e93. [Texto completo](#)
- Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2001;93:31-38. [Texto completo](#)

Referências

1. Pettengell R, Bosly A, Szucs TD, et al. Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. Br J Haematol. 2009;144:677-685. [Texto completo](#)
2. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. Cancer. 2005;103:1916-1924. [Texto completo](#)
3. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med. 1985;145:1621-1629.
4. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med. 1971;284:1061-1065.
5. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. Leuk Lymphoma. 2003;44:2069-2076.
6. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. Oncologist. 2005;10:427-437. [Texto completo](#)
7. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. Arch Intern Med. 1988;148:2561-2568.
8. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000;18:3038-3051.

9. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis. 2003;36:1103-1110. [Texto completo](#)
10. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. J Clin Oncol. 2003;21:4524-4531.
11. Aslani A, Smith RC, Allen BJ, et al. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. Cancer. 2000;88:796-803. [Texto completo](#)
12. Kloess M, Wunderlich A, Trumper L, et al. Predicting hematotoxicity in multicycle chemotherapy. Blood. 1999;94:87a.
13. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. J Clin Oncol. 2004;22:4302-4311. [Texto completo](#)
14. Morrison VA, Caggiano V, Fridman M, et al. A model to predict chemotherapy-related severe or febrile neutropenia in cycle one among breast cancer and lymphoma patients. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23:742.
15. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. J Natl Compr Canc Netw. 2008;6:109-118.
16. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, et al. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 2000;37:351-360.
17. Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, et al. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. J Clin Oncol. 1998;16:2392-2400.
18. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2015;33:3199-3212. [Texto completo](#)
19. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 2005;23:1178-1184. [Texto completo](#)
20. Kuderer NMD. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol. 2007;25:3158-3167.
21. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2011;11:404. [Texto completo](#)

22. Engert A, del Giglio A, Bias P, et al. Incidence of febrile neutropenia and myelotoxicity of chemotherapy: a meta-analysis of biosimilar G-CSF studies in breast cancer, lung cancer, and non-Hodgkin's lymphoma. *Onkologie*. 2009;32:599-604.
23. Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, et al. XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2009;4:736-740.
24. de Jongh CA, Wade JC, Finley RS et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole versus placebo: a double-blind comparison of infection prophylaxis in patients with small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 1983;1:302-307.
25. Figueredo AT, Hryniuk WM, Strautmanis I, et al. Co-trimoxazole prophylaxis during high-dose chemotherapy of small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1985;3:54-64.
26. Imrie KR, Prince HM, Couture F, et al. Effect of antimicrobial prophylaxis on hematopoietic recovery following autologous bone marrow transplantation. Ciprofloxacin versus co-trimoxazole. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:267-270.
27. Engles EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients. A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1998;16:1179-1187.
28. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-751. [Texto completo](#)
29. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353:988-998. [Texto completo](#)
30. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005;353:977-987. [Texto completo](#)
31. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142:979-995 (erratum in: *Ann Intern Med*. 2006;144:704).
32. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:53-63.
33. von Minckwitz G, Kummel S, du Bois A, et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol*. 2008;19:292-298. [Texto completo](#)
34. Ziakas PD, Kourbeti IS, Voulgarelis M, et al. Effectiveness of systemic antifungal prophylaxis in patients with neutropenia after chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2010;32:2316-2336.
35. Press OV, Ramsey PG, Larson EB, et al. Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:189-200.

36. Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69:296-306.
37. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med*. 1975;135:715-719.
38. Valdivieso M, Gil-Extremera B, Zornoza J, et al. Gram-negative bacillary pneumonia in the compromised host. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56:241-254.
39. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004;12:657-662.
40. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol*. 2015;33:465-471.
41. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992;10:316-322.
42. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer*. 2004;12:555-560.
43. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM, et al. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2011;22:2358-2365. [Texto completo](#)
44. Carstensen M, Sorensen JB. Outpatient management of febrile neutropenia: time to revise the present treatment strategy. *J Support Oncol*. 2008;6:199-208.
45. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med*. 1987;317:1692-1698.
46. Pizzo PA, Hanthorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 1986;315:552-558.
47. Yahav D, Paul M, Fraser A, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:338-348.
48. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD003038. [Texto completo](#)
49. Kim PW, Wu YT, Cooper C, et al. Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 15;51(4):381-9.

50. Paul M, Yahav D, Bivas A, et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD005197. [Texto completo](#)
51. Harter C, Schulze B, Goldschmidt H, et al. Piperacillin/tazobactam vs ceftazidime in the treatment of neutropenic fever in patients with acute leukemia or following autologous peripheral blood stem cell transplantation: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:373-379.
52. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2006;43:447-459.
53. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prevention and treatment of cancer-related infections. [Texto completo](#)
54. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118. [Texto completo](#)
55. Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 2014;32:1463-1471.
56. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis*. 1991;163:951-958 (erratum in: *J Infect Dis* 1991;164:832).
57. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2006;42:597-607.
58. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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-e93. [Texto completo](#)
59. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol*. 2000;18:3699-3706.
60. Tan BH, Low JG, Chlebicka NL, et al. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e350-356.
61. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*. 1982;72:101-111.
62. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med*. 1989;86:668-672.

63. Cordonnier CP. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1042-1051. [Texto completo](#)
64. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:31-38. [Texto completo](#)
65. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD003039. [Texto completo](#)
66. Lyman GH, Kuderer NM. Filgastrim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs*. 2002;62:65-78.
67. Lyman GH, Kuderer N, Greene J, et al. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer*. 1998;34:1857-1864.
68. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18:539-544.
69. Malik I, Hussain M, Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J Infect*. 2001;42:120-125.
70. Darmon M, Azoulay E, Alberti C, et al. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med*. 2002;28:1775-1780.
71. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis*. 1997;25:247-259.
72. Carratala J, Roson B, Fernandez-Sevilla A, et al. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med*. 1998;158:868-672. [Texto completo](#)
73. Lyman GH, Kuderer NM. Cost-effectiveness of myeloid growth factors in cancer chemotherapy. *Curr Hematol Rep*. 2003;2:471-479.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Oct 02, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Caron Jacobson, MD

Instructor in Medicine

Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: CJ declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Caron Jacobson would like to gratefully acknowledge Dr Joseph Antin, a previous contributor to this monograph. JA declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

John Wingard, MD

Price Eminent Scholar and Professor of Medicine

Director, Bone Marrow Transplant Program, Division of Hematology/Oncology, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL

DIVULGAÇÕES: JW has been reimbursed by Pfizer, Merck, Astellas, and Enzon for speaking fees, fees for educational programs, and consulting.

Matthew Falagas, MD, MSc, DSc

Director

Alfa Institute of Biomedical Sciences, Marousi, Athens, Greece

DIVULGAÇÕES: MF declares that he has no competing interests.

Ruth Pettengell,

Senior Lecturer in Haematology

Honorary Consultant in Medical Oncology, St George's University of London, London, UK

DIVULGAÇÕES: RP has received speaker fees and been reimbursed by Roche, Amgen, Chigai, and Bayer for attending several conferences. RP is a co-author of the EORTC guidelines referenced in this monograph.