

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO



## **Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica**

Mestrado Integrado em Medicina

2012/2013

# **NEUTROPENIA FEBRIL EM DOENTES ONCOLÓGICOS**

Isaura Marina Soares Venâncio

Orientador:

Dr. Franklim Peixoto Marques

PORTO 2013

**Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica**

Mestrado Integrado em Medicina

2012/2013

**NEUTROPENIA FEBRIL EM DOENTES  
ONCOLÓGICOS**

Isaura Marina Soares Venâncio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina, nº071001034.

[imarinavenancio@gmail.com](mailto:imarinavenancio@gmail.com)

Orientador:

Dr. Franklim Peixoto Marques<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Professor Auxiliar Convidado do ICBAS

Assistente Hospitalar Graduado do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

*“A força do querer não tem limites conhecidos. Não é previsível o que se consegue quando se quer atingir as coisas. O querer leva-nos até onde ninguém sabe, nem o próprio.”*

*Professor Nuno Grande*

**Resumo**

A neutropenia é uma das complicações mais comuns decorrentes do uso de quimioterapia em doentes oncológicos. A ocorrência desta situação pode ter como consequência alterações no regime terapêutico preconizado, conduzir a redução de doses, levar ao atraso da administração de ciclos ou mesmo ao abandono da terapêutica inicialmente proposta com óbvias implicações nos resultados finais. O risco de neutropenia febril em doentes sob tratamento oncológico depende de múltiplos fatores como idade do doente, comorbilidades, tipo de tumor e regimes de quimioterapia utilizados. A estratificação dos doentes permite orientar a estratégia terapêutica de forma individualizada. Geralmente, os doentes de alto risco são internados para antibioterapia endovenosa e os de baixo risco são tratados em ambulatório com antibioterapia oral após um breve período de observação ou internamento curto. Tendo em conta que em situação de neutropenia as infeções se desenvolvem mais rapidamente, está preconizada a administração o mais precocemente possível de antibioterapia de largo espectro mesmo que estejam presentes outras possíveis causas para a febre, como a própria doença, fármacos e trombose venosa profunda. A profilaxia antibacteriana, anti-fúngica e anti-vírica está sobretudo indicada em doentes de alto risco. Perante infeções relacionadas com o cateter poderá estar indicada a sua remoção. Os fatores de crescimento granulocitários são frequentemente utilizados tanto no tratamento como na profilaxia. Estes fármacos aceleram a recuperação da mielossupressão induzida pela quimioterapia minimizando, deste modo, os efeitos tóxicos da mesma.

**Palavras chave:** neutropenia, febre, cancro, quimioterapia, infeção, antibióticos, fatores crescimento.

**Abstract:**

Neutropenia is one of the most common complications of the use of chemotherapy in cancer patients. This situation may result in changes in the recommended therapeutic regimen, dose reduction, delay of cycles administration or even abandonment of therapy originally proposed with obvious implications on outcomes. The risk of febrile neutropenia in patients receiving cancer treatment depends on multiple factors such as patient's age, comorbidities, tumor type and chemotherapy regimens. Patient's stratification allows guiding an individually therapeutic strategy. Generally, high-risk patients are admitted for intravenous antibiotic therapy and low-risk patients are treated as outpatients with oral antibiotics after a brief period of observation or short hospitalization. Given that infections develop faster in a neutropenic patient, it's recommended the administration, as soon as possible, of broad-spectrum antibiotics even if other possible causes of fever are present, like the disease itself, drugs and deep vein thrombosis. Antibacterial, anti-fungal and anti-viral prophylaxis are mainly indicated in high risk patients. In some catheter-related infections catheter removal may be indicated. Hematopoietic growth factors are also frequently used in treatment as well as in prophylaxis. These drugs accelerate recovery from chemotherapy-induced myelosuppression and so they minimize toxic effects.

**Key-words:** neutropenia, fever, cancer, chemotherapy, infection, antibiotics, growth factors

## Introdução

Nas últimas décadas verificou-se um notável progresso ao nível da sobrevivência dos doentes oncológicos essencialmente à custa de diagnósticos cada vez mais precoces e melhores opções de tratamento cirúrgico e médico. Não obstante os avanços na área do tratamento biológico, a quimioterapia (QT) continua a ocupar um papel central na abordagem adjuvante e paliativa destes doentes.<sup>1</sup> A maioria dos protocolos de QT promove supressão da imunidade inata e/ou adquirida. A neutropenia, em particular, constitui uma consequência importante desta imunossupressão e representa um dos principais fatores de risco para infeção nos doentes oncológicos.<sup>2</sup> A neutropenia febril (NF) surge como uma possível complicação da neutropenia induzida pela QT e é definida pelo aumento de um valor isolado da temperatura axilar superior a 38,3°C ou valores sustentados superiores a 38,0°C durante mais de uma hora, associado a uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a  $0,5 \times 10^9/L$  ou inferior a  $1,0 \times 10^9/L$ , com provável diminuição para valores inferiores a  $0,5 \times 10^9/L$  num curto espaço de tempo (menos de 48 h).<sup>3</sup>

Na América, anualmente são internados 60.000 doentes oncológicos por NF e infeção associada. A taxa de mortalidade ronda os 6,8%.<sup>3</sup>

A ocorrência desta situação, além de poder pôr em perigo a vida do doente, pode ter como consequência alterações no regime terapêutico preconizado, conduzir a redução de doses, levar a adiamento do ciclo ou mesmo ao abandono da terapêutica inicialmente proposta com óbvias implicações nos resultados finais.

## Evolução histórica

Em 1966, Bodey e seus colaboradores descreveram a NF como uma “síndrome iatrogénica e autolimitada decorrente de terapêutica citotóxica” e demonstraram que o risco de infeção bacteriana e fúngica aumentava à medida que diminuía a contagem de neutrófilos e aumentava o período de tempo em que o doente se encontrava neutropénico.<sup>4</sup> Estes autores verificaram que nos doentes com contagem de neutrófilos inferior a  $1000/mm^3$  o risco de infeção era de 14% e aumentava para próximo de 100% quando a contagem se tornava inferior a  $100/mm^3$ . Em situações em que a neutropenia persistia por 3 semanas, o risco de infeção rondava os 60%. No início da década de 70, era comum iniciar o tratamento dos doentes com neutropenia febril (NF) apenas após o isolamento do agente microbiano ou melhor definição do foco infeccioso. Atualmente sabe-se que a febre pode ser

o único sinal de infecção no doente neutropénico.<sup>4</sup> Ao verificar que a taxa de mortalidade variava entre os 50% e 80% nas primeiras 72h nestes doentes e que, na maioria dos casos não era possível identificar um foco e que as culturas eram negativas, Shimpff e os seus colaboradores propuseram, em 1971, o uso imediato de antibioterapia empírica de largo espectro, independentemente de existir ou não isolamento microbiano prévio.<sup>5</sup> A taxa de mortalidade associada a NF diminuiu assim para 10% a 40%.<sup>5,6</sup> Os protocolos iniciais utilizavam geralmente cefalosporinas de primeira geração ou penicilina associada ou não a aminoglicosídeos.

Ao longo de várias décadas o tratamento de eleição para a NF baseou-se na administração de antibioterapia de largo espectro a todos os doentes. Atualmente sabe-se que os doentes com NF constituem uma população muito heterogénea e que apenas uma minoria desenvolve complicações sérias.<sup>8</sup> Neste contexto, foram desenvolvidos esforços no sentido da uniformização de linhas orientadoras de identificação e estratificação/classificação de risco de complicações decorrentes que permitam uma abordagem mais personalizada e objetiva a cada doente.

### **Etiologia**

A ausência ou diminuição marcada de granulócitos, a diminuição de acção de barreiras mucosas e mucociliares e a alteração da flora microbiana (decorrente de doença grave) predispõe o doente neutropénico para potencial infecção e sépsis.<sup>9</sup>

Inicialmente os principais agentes isolados eram gram-negativos, destacando-se a *E.coli*, *Klebsiella sp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Contudo, ao longo do tempo, estes agentes microbianos da flora endógena tornaram-se menos evidentes e, a partir de 1980, verificou-se um aumento da taxa de infecção por bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* e *Corynebacterium sp*. Uma das principais causas desta alteração deveu-se ao uso crescente de cateteres venosos centrais (CVC), inibidores da bomba de prótons e profilaxia com quinolonas.<sup>10</sup>

### **Avaliação do doente**

A avaliação inicial deve focar-se na pesquisa de potenciais focos e organismos causadores de infecção assim como na estratificação do risco de complicações decorrentes da NF com vista à melhor orientação terapêutica de cada doente.<sup>4</sup>

A colheita de uma história clínica completa tem importância fulcral. É fundamental prestar particular atenção ao tipo e data do último protocolo de QT administrado, às comorbilidades, antibioterapia prévia, corticoterapia ou outros imunossupressores, história de infecção recente, procedimentos cirúrgicos recentes e alergias medicamentosas.<sup>11</sup>

Os sinais e sintomas de infecção podem ser mínimos ou ausentes, pelo que um alto índice de suspeição se torna essencial.<sup>4</sup> A febre, embora inespecífica, continua a ser um sinal precoce de infecção e está presente em cerca de 60% dos doentes. Contudo, em doentes idosos e a realizar corticoterapia concomitante, este sinal poderá também estar ausente.<sup>12,13</sup>

A diminuição ou até a ausência de resposta inflamatória pode tornar extremamente difícil a deteção de infecção pelo que é imprescindível a realização de um exame físico dirigido a sinais e sintomas mais subtis. Este deve focar-se na avaliação cuidadosa dos sistemas respiratório, gastrointestinal, génito-urinário, pele, orofaringe e sistema nervoso central, assim como verificar a presença de cateteres, cicatrizes cirúrgicas e locais de biópsias.<sup>4</sup>

É fundamental que na abordagem inicial sejam despistados critérios de SIRS (Síndrome de resposta inflamatória

sistémica), sepsis (SIRS com evidência de foco infeccioso), sepsis severa (sepsis com nova disfunção orgânica tal como alteração do estado mental, hipoperfusão, hipoxia ou oligúria) e choque séptico (sepsis severa com hipotensão refratária a fluidoterapia adequada). Todos os doentes submetidos a QT nas últimas 6 semanas e que se apresentam com SIRS devem ser tratados como portadores de uma síndrome de sepsis neutropénica até prova em contrário.<sup>13</sup>

A avaliação laboratorial inicial deve incluir hemograma completo com contagem diferencial leucocitária, função renal (creatinina, ureia) e hepática (transaminases, bilirrubina total, albumina), ionograma, estudo de coagulação e PCR.<sup>4,15</sup> Na interpretação dos resultados laboratoriais nestes doentes é de extrema importância relembrar que a ausência de achados analíticos típicos de infecção não serve como critério de exclusão de um processo infeccioso em curso.<sup>4</sup>

É recomendado a realização de duas hemoculturas podendo estas ser obtidas de três formas: uma de sangue de veia periférica e outra do CVC, ambas de sangue de veia periférica ou ambas de sangue do CVC. As duas hemoculturas devem ser repetidas diariamente em doentes com febre persistente ou arrepios de frio, pelo menos nos primeiros dois

dias após o início de antibioterapia empírica.<sup>4,15</sup> A cultura obtida a partir do cateter central apresenta menor valor preditivo positivo que a cultura periférica. A obtenção de sangue para hemocultura do cateter central e de veia periférica pode ajudar a determinar se o cateter central é a origem da infecção sanguínea baseada nos diferentes tempos para positividade.

Em doentes com diarreia deve ser investigada a presença de *Clostridium difficile* e de outros agentes patogénicos entéricos, incluindo o rotavirus e norovirus, sobretudo nos meses de inverno e perante surtos.<sup>13</sup> Na presença de sinais e sintomas urinários está

indicada a realização de urina tipo II e Urocultura.<sup>11</sup> A radiografia de tórax deve ser realizada em todos os doentes de baixo risco com sinais e sintomas respiratórios. Nos doentes de alto risco, deve realizar-se uma TC de tórax.<sup>11</sup> Contudo, deve sempre ter-se em conta que os achados radiológicos podem não estar presentes em doentes neutropénicos com infecção respiratória.<sup>4</sup> A gasimetria de sangue arterial também pode estar indicada nestas situações. Outros exames (punção lombar, biópsia) podem ter indicação dependendo do estado clínico do doente.

A tabela 1 resume os aspetos essenciais da avaliação inicial.

<b>Tabela 1: Avaliação inicial do doente com NF</b>
Pesquisa de sinais e sintomas ao nível do sistema respiratório, trato gastrointestinal, génito-urinário, região perineal, pele, orofaringe, sistema nervoso central
Verificar a presença de cateteres
Verificar nos registos se existem microbiologias prévias
Investigação <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemograma completo e bioquímica para avaliar função renal, hepática e resposta medular</li> <li>- Estudo da coagulação</li> <li>-PCR, VS</li> <li>-Hemoculturas</li> <li>-Urina tipo II e Urocultura</li> <li>-Microscopia e cultura de expectoração</li> <li>-Microscopia e cultura de fezes</li> <li>-Aspiração/biópsia/zaragatoa de lesões cutâneas</li> <li>- Radiografia de tórax</li> </ul>
Investigação adicional (se neutropenia profunda/prolongada) <ul style="list-style-type: none"> <li>- TC tórax (se persistência de febre apesar de 72h de antibioterapia apropriada)</li> <li>- Lavado bronco-alveolar</li> </ul>

Adaptado de “*Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines*”<sup>15</sup>

**Estratificação do risco:**

Tradicionalmente, o tratamento padrão da NF implicava hospitalização dos doentes com administração de antibioterapia endovenosa até à resolução da febre e recuperação da contagem neutrofílica. Mais recentemente vários estudos evidenciaram que a grande maioria dos doentes têm um curso clínico favorável levando ao desenvolvimento de métodos de estratificação dos doentes tendo por base o risco de desenvolver complicações.<sup>15</sup>

Definem-se três categorias de risco:

- Fatores de risco para desenvolver NF;
- Risco de desenvolver complicações resultantes da NF;
- Risco de resistência à antibioterapia empírica.

**1 Fatores de risco para neutropenia febril**

São várias as condições que aumentam a suscetibilidade ao desenvolvimento de NF:

- Fatores relacionados com o doente: idade (mais de 65 anos), sexo feminino, IMC alto, mau estado geral e mau estado nutricional;

- Fatores relacionados com a doença: LDH elevada em doentes com doença linfocítica, mielofibrose, linfopenia e malignidade;
- Fatores relacionados com o tratamento: Protocolos de quimioterapia com alto risco de neutropenia, não uso de factores de crescimento hematopoiéticos profiláticos em doentes de alto risco.

**2 Risco de desenvolver complicações resultantes da NF**

A avaliação do risco é de extrema importância na medida em que auxilia a decidir o tratamento do doente: em internamento ou ambulatório, antibioterapia endovenosa ou oral e a duração do tratamento.<sup>11</sup>

As *guidelines* da IDSA (Infection Diseases Society of America) e da NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomendam que a estratificação do risco deve ser realizada durante a avaliação inicial do doente com NF.

A IDSA define doentes de alto risco, aqueles que apresentam: contagem de neutrófilos inferior a  $0,1 \times 10^9/L$  e nos quais se espera que esta se prolongue durante mais de 7 dias; evidência de insuficiência hepática; insuficiência

renal; presença de comorbilidades tais como instabilidade hemodinâmica, mucosite oral ou de outras localizações no trato gastrointestinal capaz de condicionar a deglutição ou provocar diarreia severa; sintomas gastrintestinais como dor abdominal, náuseas, vômitos ou diarreia; alterações do estado mental de instalação de novo; infeção do cateter; infiltrado pulmonar de novo ou hipóxia e doença pulmonar crónica subjacente.

Doentes de baixo risco são aqueles em que é esperado que a neutropenia tenha duração igual ou inferior a 7 dias, sem comorbilidades ou evidência de disfunção hepática ou renal significativa.

A maioria dos doentes com tumores sólidos e linfomas comportam-se como doentes de baixo risco.<sup>16</sup>

A NCCN definiu critérios similares e entra em conta com o resultado do índice MASCC. Incluiu ainda um grupo de risco intermédio definido pela presença de um dos seguintes critérios: TCH autólogo, linfoma, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiplo, terapia com análogos das purinas e previsão da duração da neutropenia entre 7 a 10 dias.<sup>4</sup>

O índice MASCC inclui a história do doente, idade, estado clínico e comorbilidades e atribuí uma classificação a cada doente (tabela 2).

Extensão da doença	Sem sintomas	5
	Sintomas ligeiros	5
	Sintomas moderados	3
Ausência de hipotensão		5
Tumor sólido ou ausência de infeção fúngica		4
Ausência de DPOC		4
Ausência de desidratação		3
Febre de início em ambulatório		3
Idade inferior a 60 anos		2

Adaptado de “*Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines*”<sup>15</sup>

A pontuação máxima possível do índice de MASCC é 26. Definem-se como doentes de alto risco aqueles com índice MASCC inferior a 21 pontos e de baixo risco com pontuação igual ou superior a 21.<sup>15</sup>

Uma das principais críticas apontadas a esta escala é a

“subjetividade” do ponto “extensão da doença”. De facto, a ausência de critérios para classificar os sintomas em ligeiros ou moderados pode levar a diferentes interpretações por parte do médico. Outro ponto importante é que o índice MASCC não inclui a duração da neutropenia nos

seus critérios, apesar de ser considerado um importante fator preditivo de risco.<sup>11</sup>

A estratificação dos doentes permite orientar a estratégia terapêutica de forma individualizada. Regra geral, os doentes de alto risco são internados para antibioterapia endovenosa ao passo que os doentes de baixo risco são tratados em ambulatório com antibioterapia oral depois de um breve período de observação ou internamento curto.<sup>4,15-18</sup> Os estudos que envolveram a determinação do risco evidenciaram que uma proporção de doentes avaliados como baixo risco acabaram por desenvolver complicações sugerindo que, apesar da segurança do tratamento em ambulatório, é importante melhorar as formas de estratificação de risco dos doentes com NF.<sup>15</sup> Foi neste contexto que Carmona-Bayonas e colaboradores tentaram refinar este processo.<sup>19</sup> Observam que parte considerável dos critérios MASCC visa a identificação dos doentes que estão claramente mal na avaliação inicial. O objetivo principal do estudo destes autores foi tentar identificar fatores que permitissem o reconhecimento dos doentes que parecem bem/estáveis no momento do diagnóstico e que posteriormente desenvolvem complicações. Neste estudo, os doentes com NF foram classificados em claramente instáveis e aparentemente

estáveis, tendo sido calculado neste último grupo a taxa de complicações. Foi demonstrado que o índice MASCC apresenta uma baixa sensibilidade para prever complicações no grupo de doentes aparentemente estáveis.<sup>19</sup> Tal conclusão reforça a importância de que é necessária cautela ao aplicar métodos de estratificação de risco fora da população de doentes em que foi validada.<sup>16,20</sup>

### **3 Risco de resistência à antibioterapia empírica**

O risco de falência de resposta ao tratamento empírico define-se pela ocorrência de um ou mais dos seguintes eventos nos primeiros trinta dias após início do tratamento: morte, persistência de febre, progressão ou recrudescência de sinais e sintomas de infeção, necessidade de modificação do esquema antibiótico inicialmente instituído ou internamento no caso de doentes tratados em ambulatório.<sup>19</sup> O risco de resistência é maior em doentes com infeção documentada do que em doentes com NF inexplicada, doentes de alto risco e, entre os doentes de baixo risco, a falência da resposta é maior em adultos que em crianças.<sup>16</sup>

### **Tratamento da Neutropenia febril**

A presença de febre num doente neutropénico deve ser sempre considerada uma emergência médica.<sup>20</sup>

Neste contexto, deve ser instituída antibioterapia de largo espectro logo após a colheita das hemoculturas e antes de outros procedimentos.<sup>17,21</sup> Apesar das bactérias gram-positivas serem os agentes patogênicos mais frequentemente envolvidos, é importante cobrir igualmente agentes gram-negativos, dada a sua virulência e associação a sépsis.<sup>22</sup> A atividade contra *P. aeruginosa* é um fator importante na seleção dos antibióticos a administrar no esquema terapêutico inicial por causa das elevadas taxas de mortalidade associadas a esta infeção. O tratamento é geralmente empírico, contudo é fundamental tratar adequadamente infeções clinicamente visíveis ou suspeitas. A antibioterapia de largo espectro deve ser sempre a opção, mesmo que o agente patogénico seja conhecido, de forma a cobrir outros possíveis agentes. A história clínica, alergias, sinais, sintomas, antibioterapia recente, resultados das culturas assim como agentes frequentemente responsáveis por infeções nosocomiais são aspetos a ter em conta na seleção do fármaco.<sup>23</sup> Idealmente, o antibiótico deverá ser bactericida.

### **1 Tratamento da Neutropenia febril em doentes de baixo risco**

O esquema antibiótico inicial e o local da sua realização

(ambulatório/internamento) dependem de vários fatores. Os doentes claramente de baixo risco podem ser tratados com antibioterapia oral em ambulatório, após um breve período de observação ou internamento hospitalar de curta duração.<sup>4,15,24</sup>

O esquema inicial recomendado pela IDSA para doentes de baixo risco é a combinação de uma fluoroquinolona (ciprofloxacina ou levofloxacina) e um agente beta-lactâmico, como amoxicilina/ácido-clavulânico (tabela 3). Em dois estudos realizados com doentes de baixo risco em regime de internamento verificou-se que a combinação de ciprofloxacina e amoxicilina/ácido-clavulânico por via oral apresentou eficácia semelhante ao regime endovenoso.<sup>25,26</sup> Num destes estudos, não houve necessidade de proceder a modificações do regime oral em 71% dos casos, em comparação com 67% dos casos tratados inicialmente com ceftazidima por via endovenosa.<sup>25</sup> Não é apropriado a ciprofloxacina em monoterapia, em virtude da sua reduzida ação contra agentes gram-positivos. A levofloxacina cobre bem os gram-positivos, contudo tem menor atividade contra *P. aeruginosa*. Na prática muitos oncologistas prescrevem levofloxacina em monoterapia, contudo ainda nenhum estudo comprovou a sua eficácia em

definitivo.<sup>27</sup> Um estudo recente mostrou que a monoterapia com moxifloxacina está associada a melhor tolerância gastrointestinal e apresenta eficácia e segurança sobreponível à combinação de ciprofloxacina com amoxicilina/ácido clavulânico.<sup>28</sup> A moxifloxacina é uma fluoroquinolona de quarta geração, com maior biodisponibilidade oral e maior atividade contra gram-positivos e anaeróbios mas menor contra *P. Aeruginosa*. As taxas de prevalência locais de resistência às fluoroquinolonas e as taxas de infecção por *P. Aeruginosa* são fatores a ter em consideração antes de se optar por este esquema terapêutico.<sup>29</sup>

O esquema empírico inicialmente administrado deve ser modificado de acordo com os resultados das culturas. Em doentes sem foco infeccioso detetável e, portanto, com febre inexplicada, a

modificação do esquema apenas está recomendada para aqueles que apresentam instabilidade hemodinâmica, sendo nestes casos aconselhado o internamento para a realização de antibioterapia endovenosa de largo espectro.<sup>4</sup>

Os doentes que estavam a fazer profilaxia com fluoroquinolona não devem ser tratados posteriormente com este fármaco por via oral, sendo aconselhado um esquema para doentes de alto risco, em regime de internamento, com atividade contra a *P. Aeruginosa*.<sup>15,24</sup>

Nos doentes com história de hipersensibilidade à penicilina, a amoxicilina/ácido clavulânico pode ser substituída por clindamicina, ou cefixime, em associação à ciprofloxacina. Outra alternativa é o aztreonam em combinação com vancomicina.<sup>24</sup>

**Tabela 3: Posologias recomendadas para o esquema inicial**

Ciprofloxacina	750 mg, po q12h
Levofloxacina	750 mg, po, q24h
Amoxicilina/Ácido-Clavulânico	500 mg/125mg, po, q8h
Clindamicina	300 mg, po, q6h
Cefixime	400 mg, po, q24h
Vancomicina	1g, ev, q12h
Aztreonam	2g, ev, q8h

O tempo médio para a resolução da febre em doentes de baixo risco a fazer antibioterapia empírica é de, aproximadamente, 2 dias.<sup>11</sup> Nos primeiros 2/3 dias é fundamental a

monitorização frequente dos sinais vitais e a avaliação da tolerância oral na presença de mucosite oral ou gastrointestinal. É igualmente importante estar atento ao equilíbrio hidro-

eletrolítico devido à potencial desidratação provocada pela febre, vômitos e/ou diarreia. É essencial a realização diária de exame físico e revisão por aparelhos e sistemas de forma a detetar novos sinais e sintomas, podendo ser necessário realizar culturas de locais suspeitos ou recorrer a outros meios auxiliares de diagnóstico como técnicas de imagem ou exames laboratoriais. Avalia-se também a resposta ao tratamento e possíveis efeitos adversos, emergência de infeções secundárias e microrganismos resistentes.<sup>4</sup> Em doentes a fazer quimioterapia, deve ser considerada a sua suspensão temporária até que o doente recupere.<sup>24</sup>

A duração do tratamento antibiótico com infeção clínica ou microbiologicamente documentada depende do quadro clínico e do agente patogénico. Em geral, a terapêutica é continuada até que seja reconstituída a função medular, definida pela recuperação da contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 0,5 \times 10^9/L$ .<sup>11,14,15</sup> Na maioria das infeções documentadas, tal como pneumonia e bacteriemias, o tratamento é de 10 a 14 dias, correspondendo a tempo suficiente para a reconstituição medular. Se após terapêutica adequada e resolução completa de todos os sinais e sintomas o

doente permanecer neutropénico, poderá estar indicada profilaxia com fluoroquinolona oral.<sup>24</sup>

A segurança e eficácia do tratamento em ambulatório em doentes de baixo risco foram avaliadas em estudos que compararam os esquemas orais com endovenosos. Numa meta-análise de 8 estudos que envolveu 857 episódios de neutropenia febril, verificou-se não haver qualquer relação entre a via de administração do antibiótico e as taxas de falência do tratamento.<sup>30</sup> Contudo, outra meta-análise mostrou que as taxas de efeitos adversos com necessidade de descontinuação do esquema foi maior nos doentes a fazer terapêutica por via oral (4,3% vs 0,2%).<sup>31</sup>

Apesar das óbvias vantagens do tratamento oral, nomeadamente menor custo, não necessidade de acesso endovenoso, maior aceitação por parte do doente e menor toxicidade, ainda poucos estudos estimaram a viabilidade definitiva do tratamento exclusivo em ambulatório.<sup>32,33</sup> Na maioria dos estudos, os doentes foram observados em meio hospitalar durante as primeiras 24 horas de tratamento, contudo noutros tiveram alta nas primeiras 6 horas após a administração da primeira dose.<sup>32</sup> O tratamento em ambulatório por via oral

ou endovenosa está recomendado após um breve período de admissão hospitalar durante o qual se inicia terapêutica empírica, procede à exclusão de infecção grave, avalia a estabilidade hemodinâmica do doente, classifica o risco e se avalia o suporte familiar.<sup>34</sup> O tratamento oral em ambulatório em doentes de baixo risco é bem-sucedido em cerca de 80% dos casos, sendo necessário o internamento nos restantes 20% por febre persistente ou complicações.

No caso de se optar pelo tratamento em ambulatório é imprescindível garantir o acesso imediato do doente (em menos de uma hora) aos serviços médicos sete dias por semana, 24 horas por dia.<sup>4,15,24</sup> Igualmente importante é alertar o doente e seus cuidadores para sinais de alarme que o devem conduzir ao hospital para reavaliação e modificação do esquema terapêutico, como febre persistente e novos sinais de infecção.<sup>35</sup> Para muitos doentes e várias instituições, o difícil acesso aos cuidados de saúde é um entrave à implementação do tratamento em ambulatório.<sup>29,32</sup>

### **1.1 Prevenção em doentes de baixo risco**

As estratégias de prevenção em doentes de baixo risco devem ter em

conta os agentes infecciosos mais comuns, nomeadamente bactérias, vírus e fungos.

#### **1.1.1 Profilaxia antibacteriana**

Apesar de vários estudos randomizados terem demonstrado algum efeito protetor da profilaxia antibacteriana, verificou-se que o número de doentes de baixo risco a precisar de tratamento para prevenir uma única infecção era elevado.<sup>36</sup> Tendo em conta os custos elevados, efeitos adversos associados, aumento da suscetibilidade a super-infecções (como *Clostridium Difficile*) e desenvolvimento de resistências<sup>37</sup>, a profilaxia antibacteriana não está recomendada em doentes de baixo risco.<sup>24</sup>

#### **1.1.2 Profilaxia anti-fúngica**

O risco de infecção fúngica invasiva por agentes oportunistas, como *Candida spp* ou *Aspergillus spp* é muito baixo entre estes doentes. Não está recomendada a profilaxia anti-fúngica em doentes de baixo risco com tumores sólidos ou linfoma a realizar QT com ou sem imunoterapia concomitante.

#### **1.1.3 Profilaxia anti-virica**

As medidas globais de prevenção de transmissão da infecção, nomeadamente lavar das mãos e proteger de espirros ou tosse com o cotovelo ou lenço, continuam a ser os métodos mais importantes para impedir a transmissão de vírus

respiratórios. A profilaxia do vírus *Herpes Simplex* e *Varicela Zoster* não está indicada por rotina, o contrário se passa com a profilaxia do vírus *Influenza*. A imunização anual com vacina inativada trivalente está recomendada a todos os doentes com neoplasia. Embora a altura ideal para fazer a imunização ainda não esteja bem estabelecida, a vacina é geralmente administrada cerca de 2 semanas antes do início da QT ou, se as circunstâncias o exigirem, entre os ciclos de QT e idealmente até sete dias após o último ciclo.<sup>4</sup> Está indicada também a imunização anual de familiares e contactos próximos.<sup>24</sup>

Os doentes com tumores sólidos e linfomas a fazer QT e com história de infeção prévia por vírus da hepatite B apresentam risco de reativação com possível evolução para falência hepática. Os doentes com elevação dos níveis circulantes de HBsAg ou de DNA do vírus, assim como aqueles que desenvolveram anticorpos anti-HBc, apresentam risco particularmente alto. Nestes doentes em risco de reativação está recomendada a profilaxia que deve ser mantida, pelo menos, durante 6 meses após terminar a QT.<sup>38</sup> Esta estratégia permite uma redução do risco de 24 a 53% para 0 a 5%. O uso de fatores de estimulação de crescimento dos

granulócitos em doentes de baixo risco é discutido adiante.

## 2 Tratamento da Neutropenia febril em doentes de alto risco

Doentes de alto risco implicam o internamento para administração de antibioterapia de largo espectro pela via endovenosa que cubra a *P. Aeruginosa* e outros agentes gram-negativos potencialmente fatais. A IDSA recomenda, como tratamento de primeira linha, o uso empírico de um beta-lactâmico com atividade anti-pseudomonas em monoterapia, nomeadamente cefepime, meropenem, imipenem/cilastatina ou piperacilina-tazobactam (tabela 4). Uma meta-análise recente mostrou vantagem significativa do uso de um agente beta-lactâmico em monoterapia em comparação com a sua associação a um aminoglicosídeo, pois mostrou a mesma eficácia e menos efeitos adversos e morbidade.<sup>39</sup> As taxas de sobrevivência foram sobreponíveis. A ceftazidima em monoterapia, também se mostrou efetiva e continua a ser usada em algumas instituições. Porém, a diminuição da sua eficácia contra agentes gram-negativos por aumento da resistência, aliada à limitada atividade contra as bactérias gram-positivas, nomeadamente *Streptococcus*, conduziu à sua menor utilização em detrimento de

alternativas mais efetivas.<sup>40</sup> Não está recomendada a monoterapia com aminoglicosídeos devido ao rápido desenvolvimento de resistências contra esta classe de antibióticos.

A utilização da monoterapia com cefepime tem levantado bastante discussão na comunidade científica. Uma meta-análise levada a cabo por Yahav e seus colaboradores, que envolveu 19 estudos randomizados, demonstrou um aumento da mortalidade nos primeiros 30 dias com o uso de cefepime em comparação com outros beta-lactâmicos.<sup>41</sup> Esta preocupação levou a FDA a realizar uma segunda meta-análise onde foram incluídos cerca de 50 estudos que utilizaram cefepime no tratamento de doentes com NF, incluindo estudos não usados na meta-análise de Yahav. Esta investigação não demonstrou aumento estatisticamente significativo nas taxas de mortalidade aos 30 dias associada a utilização do fármaco.<sup>42,43</sup> Neste contexto, cefepime continua a ser uma opção de

primeira linha tão válida quanto as outras. No que se refere à combinação de antibióticos, nenhum dos estudos realizados mostrou eficácia superior à monoterapia. Uma meta-análise com 8 estudos controlados e randomizados comparou as combinações ciprofloxacina/beta-lactâmico com aminoglicosídeo/beta-lactâmico e demonstrou resultados similares em termos de taxas de cura e de mortalidade.<sup>44</sup> A associação de dois beta-lactâmicos não está indicada pela toxicidade excessiva.

Uma das principais preocupações associadas à monoterapia prende-se com o aumento das taxas de resistência aos antibióticos.<sup>4</sup> É de importância fulcral estar atento à possível emergência de resistências que podem levar à necessidade de alterar os esquemas antibióticos. Neste contexto, está recomendado usar vancomicina, linezolida ou daptomicina em doentes com infeção por *Staphylococcus aureus*

**Tabela 4: Posologias recomendadas**

Cefepime	2g, ev, q8h
Meropenem	1-2g, ev, q8h
Imipenem/cilastatina	500mg, ev, q6h
Piperacilina/tazobactam	4,5g, ev, q6h
Ceftazidima	2g, ev, q8h
Vancomicina	1g, ev, q12h
Linezolida	600mg, ev, q12h
Daptomicina	6mg/kg/dia, ev, se bacteriemia 4mg/kg/dia, ev, se infeção da pele ou tecidos moles
Tigeciclina	Dose de carga de 100mg, seguida de 50 mg, q12h
Colistina	0,625mg-1,25mg/kg, ev, q6h

resistente à metilicina (MRSA), linezolida ou daptomicina em casos de infecção por *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), um carbapenemo na infecção por microrganismos produtores de beta-lactamases e tigeciclina ou colistina em infecções por bactérias produtoras de carbapenemases, incluindo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC).<sup>24</sup>

A Vancomicina não faz parte do tratamento inicial recomendado para estes doentes. Apesar do predomínio de agentes gram-positivos como principais causas de bacteriemia, estudos randomizados que compararam esquemas empíricos iniciais com e sem vancomicina não demonstraram redução significativa na duração da febre ou mortalidade global.<sup>39,45</sup> Este fármaco (ou outro agente com atividade contra gram-positivos) apenas está indicado em situações específicas, designadamente doentes com suspeita de infecção associada ao cateter, infecção da pele ou tecidos moles, pneumonia, colonização por MRSA, culturas positivas para bactérias gram-positivas enquanto se aguarda o resultado dos testes de suscetibilidade ou instabilidade hemodinâmica.<sup>24</sup> Os doentes com mucosite severa que realizaram profilaxia com fluoroquinolona ou a fazer ceftazidima como terapêutica empírica

também fazem parte deste grupo específico. A administração de vancomicina nestes casos justifica-se pelo risco acrescido de infecção pelo *Streptococcus viridans*, podendo resultar em sepsis e ARDS (síndrome de dificuldade respiratória aguda).<sup>24</sup> No caso de a vancomicina ser associada ao esquema inicial, deve-se proceder à sua descontinuação 2 a 3 dias depois se não houver evidência de infecção por bactérias gram-positivas.

Um estudo multicêntrico randomizado, envolvendo 611 doentes com NF, comparou a eficácia e segurança de vancomicina e linezolida em doentes com infecção documentada ou suspeita por agentes gram-positivos durante 10 a 28 dias. Verificou-se que as taxas de sucesso e de mortalidade aos 7 e 16 dias, após a cessação da terapêutica, foram similares.<sup>46</sup> A daptomicina, outra alternativa à vancomicina, não deve ser utilizada em doentes com infecção pulmonar pois é inativada pelo surfactante.<sup>47</sup>

Muitos doentes com alergia à penicilina mostram-se tolerantes às cefalosporinas, mas aqueles com história de reações de hipersensibilidade imediata não devem receber cefalosporinas nem carbapenemos. Os esquemas empíricos alternativos para estes doentes incluem ciprofloxacina e clindamicina ou

aztreonam e vancomicina.<sup>24</sup> Também doentes de alto risco que fizeram previamente profilaxia com fluoroquinolonas não devem incluir este fármaco no esquema terapêutico.

Devem ser consideradas modificações ao esquema antibiótico habitual em doentes com risco de infecção por agentes resistentes, clinicamente instáveis ou com hemoculturas sugestivas de infecção por microrganismos resistentes.<sup>11,24</sup> Infecções conhecidas devem ser tratadas com antibioterapia dirigida, tendo em conta o resultado dos testes de suscetibilidade. Os fatores de risco para infecção por agentes resistentes incluem infecção prévia ou colonização por microrganismo resistentes e tratamento num hospital com altas taxas de resistência. É aconselhada a cobertura de agentes anaeróbios se houver evidência de mucosite ou sinusite necrotizante, celulite periodontal ou perirectal, infecção intra-abdominal, infecção pélvica ou bacteriemia por anaeróbios.<sup>4</sup>

O tempo médio para a resolução da febre em doentes de alto risco, incluindo recetores de transplante de células hematopoéticas, é de cerca de 5 dias, em contraste com 2 dias no caso de doentes de baixo risco.<sup>11,15</sup> A persistência da febre, por si só, não é razão suficiente para alterar o esquema terapêutico.

Um estudo prospetivo randomizado, em que se procedeu à administração de vancomicina ou placebo ao esquema inicial com piperacilina/tazobactam ao fim de 60-72 horas de febre persistente, mostrou não existirem diferenças no tempo de resolução da febre entre os dois grupos.<sup>48</sup>

Febre persistente por mais de 3 dias, apesar da administração adequada do tratamento empírico, deve incitar uma nova investigação minuciosa em busca de outras fontes infecciosas e realização de novas hemoculturas e outros meios de diagnósticos considerados adequados.<sup>4,15,24</sup> Diarreia provocada por *Clostridium difficile*, infecção associada ao cateter e bacteriemias não são incomuns devendo estas hipóteses ser tidas em consideração. Igualmente importantes e que não devem ser esquecidas são as causas não infecciosas, como febre relacionada com o fármaco, tromboflebites e a própria neoplasia. Na maioria dos casos nenhuma causa é encontrada para a febre e, mesmo assim, verifica-se resolução do quadro febril quando a contagem absoluta de neutrófilos é  $\geq 0,5 \times 10^9/l$ .<sup>11</sup>

Nos doentes com persistência da febre e que se encontram com instabilidade hemodinâmica é prudente alterar o esquema terapêutico de forma a expandir o espectro de ação e cobrir

bactérias gram-positivas, gram-negativas, anaeróbios e fungos.<sup>14</sup> Está recomendada a substituição da cefalosporina inicial por um carbapenemo com ação anti-pseudomonas, tal como imipenem ou meropenem, associada a um aminoglicosídeo, ciprofloxacina ou aztreonam e vancomicina. A adição de fluconazol ou outro agente com atividade contra fungos (*Candida albicans*), também é prudente em doentes com SIRS.<sup>24</sup>

## 2.1 Tratamento de infecções conhecidas

A identificação clínica ou microbiológica de um foco infeccioso é indicação para alterações no esquema terapêutico de acordo com o agente identificado ou suspeito e as taxas de suscetibilidade e resistência locais. Bacteriemias provocadas por agentes gram-negativos devem ser inicialmente tratadas com um beta-lactâmico ou carbapenemo em combinação com um aminoglicosídeo ou uma fluoroquinolona.<sup>49</sup> Um estudo recente demonstrou que um atraso na utilização de um agente com atividade anti-pseudomonas durante 2 ou mais dias está associada a uma duplicação das taxas de mortalidade a 30 dias em doentes não

neutropénicos.<sup>50</sup> Logo que o doente estabilize e as taxas de suscetibilidade sejam conhecidas, o tratamento antibiótico pode ser reduzido a monoterapia adequada à situação clínica.<sup>24</sup>

As pneumonias em doentes neutropénicos devem ser tratadas como infecção nosocomial. Doentes imunossuprimidos, recentemente hospitalizados ou que realizaram antibioterapia nos 90 dias precedentes são considerados de alto risco para o desenvolvimento de pneumonia com agentes multirresistentes. Nestes doentes está indicada o uso do mesmo esquema antibiótico recomendado para as bacteriemias por gram-negativos. Em casos graves, com hipóxia, infiltrados extensos ou na suspeita de colonização por MRSA, recomenda-se a adição de vancomicina ou linezolida. A realização de um esquema inadequado constitui um fator de risco major para aumento da mortalidade e prolongamento do tempo de internamento.<sup>51</sup>

A presença de úlceras orais ou sintomas de esofagite podem representar infecção pelo vírus *Herpes simplex* ou por *Candida albicans*, pelo que a adição empírica de aciclovir ou fluconazol é apropriada (tabela 5).<sup>4</sup>

<b>Tabela 5: Posologias recomendadas</b>	
Fluconazol	400mg, q24h, (po ou ev)
Aciclovir	5-10 mg/kg, q8h, ev
Metronidazol	500mg, q6-q8h, po

A instalação súbita de dor abdominal, tipicamente no quadrante superior direito, é sugestiva de enterocolite neutropénica (também designada tifilite), devendo nestes casos ser obtida uma TC para investigação.<sup>14</sup> Estes doentes devem ser tratados com antibioterapia de largo espectro, contudo as recomendações ainda não são unânimes e o esquema mais eficiente ainda permanece desconhecido. Como os microrganismos predominantemente envolvidos são anaeróbios e gram-negativos, esquemas como piperacilina/tazobactam ou carbapenemos em monoterapia ou uma combinação de cefalosporina anti-pseudomonas com metronidazol constituem regimes apropriados. A adição de vancomicina ou de um anti-fúngico por rotina é mais controverso. É apropriado que estes doentes sejam observados por um cirurgião para avaliar a necessidade de proceder a resseção de partes ou de todo o intestino por sepsis, hemorragia ou isquemia.<sup>52</sup>

Tradicionalmente, o tratamento antibiótico é para manter pelo menos até 2 dias após o doente se tornar apirético e a contagem absoluta de neutrófilos se

tornar igual ou superior a  $0,5 \times 10^9/L$ .<sup>24</sup> A maioria das bacteriémias, infeções de tecidos moles e pneumonias necessitam de tratamento apropriado durante 10 a 14 dias, podendo ser mais prolongado dependendo da resolução da febre e da neutropenia.<sup>4</sup> Na ausência de disfunção gastrointestinal significativa (intolerância oral, náuseas, vômitos, diarreia) é possível completar o esquema de antibioterapia pela via oral. Se o doente permanecer neutropénico após o término do esquema terapêutico e se se verificar resolução de todos os sinais e sintomas de uma infeção documentada, é seguro realizar profilaxia com fluoroquinolona até reconstituição medular. Em casos de febre inexplicada, deve ser continuado o tratamento até à reconstituição medular.

## 2.2 Profilaxia anti-bacteriana

As *guidelines* atuais recomendam profilaxia antibiótica em doentes de alto risco nos quais se espera que ocorra neutropenia profunda e prolongada (contagem absoluta de neutrófilo igual ou inferior a  $100 \text{ células/mm}^3$  durante mais de sete dias).<sup>4,24,53</sup>

De entre as fluoroquinolonas, os estudos mostram que a levofloxacina e a

ciprofloxacina são de eficácia semelhante. Num estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, levado a cabo exclusivamente em doentes em que se esperava uma contagem absoluta de neutrófilos igual ou inferior a 100 células/mm<sup>3</sup>, verificou-se que a profilaxia com levofloxacina estava associada a diminuição significativa dos episódios febris e de infeções, sobretudo por gram-negativos.<sup>54</sup>

A principal preocupação ligada à profilaxia com fluoroquinolonas é a resistência. A sua utilização tem vindo a ser associada a taxas mais elevadas de infeção por *E.coli* resistente e de enterocolite por *C.difficile*, contudo meta-análises recentes não corroboram esta afirmação.<sup>55,56</sup> Agentes como *Stafilococcus* e *Streptococcus* do grupo *viridans* estão frequentemente presentes em doentes que receberam profilaxia com este fármaco pelo que várias instituições sugerem a administração concomitante no regime profilático de um antibiótico com atividade contra agentes gram-positivos, como uma penicilina ou um macrólido. Contudo, não se verifica alteração das taxas de mortalidade. Para além disso, o aumento das taxas de infeções resistentes por gram-positivos e as alterações gastrintestinais limitam este tipo de associação, pelo que atualmente não está

recomendada a adição de um agente anti-gram-positivo.<sup>57</sup> Ainda não há grande consenso relativamente ao momento ideal para a sua iniciação e término. Muitos clínicos optam por iniciar a profilaxia no primeiro dia do ciclo de QT ou no dia seguinte à administração da última dose, terminando quando o doente já não se apresentar neutropénico ou, se desenvolver febre, aquando o início da terapêutica antibiótica empírica.<sup>24</sup>

### 2.3 Profilaxia e tratamento anti-fúngico

Os doentes de alto risco sujeitos a QT intensiva estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de infeção fúngica invasiva. Esta manifesta-se tipicamente por febre persistente ou recorrente em doentes com neutropenia prolongada. Como a *Candida albicans* é um colonizador natural das superfícies mucosas, a rotura da sua integridade pode conduzir a uma bacteriémia. A profilaxia com o fluconazol, diminui significativamente a incidência deste tipo de infeções. Contudo, a falta de atividade contra leveduras (como aspergilose) limita a sua utilização. Na era prévia à profilaxia com fluconazol, a candidíase invasiva era a principal infeção fúngica documentada. Atualmente, a aspergilose invasiva, entre outras, são responsáveis

pela maioria das mortes por infeção fúngica nestes doentes.<sup>58</sup>

As manifestações clínicas são muitas vezes inespecíficas pelo que a infeção fúngica pode ser difícil de diagnosticar. Em doentes neutropénicos, com febre persistente ou recorrente por mais de 4 a 7 dias após o início da antibioterapia, e nos quais se presume que a neutropenia persista, está recomendada a investigação de infeções fúngicas invasivas e a administração empírica de um anti-fúngico. Se o doente se apresentar com instabilidade hemodinâmica ou se houver suspeita de infeção fúngica, o tratamento deve ser iniciado mais precocemente. Uma questão que se coloca é se todos os doentes de alto risco com febre persistente e sem infeção fúngica documentada devem realizar esta terapia empírica. Num estudo que envolveu a realização de autópsias em doentes que faleceram com NF prolongada entre 1966 e 1975, verificou-se que 69% tinham evidência de infeção fúngica invasiva.<sup>59</sup>

A escolha do antifúngico depende de vários fatores, nomeadamente dos fungos mais frequentes, dos perfis de toxicidade e dos custos. Nos doentes que não fizeram profilaxia com fluconazol, a candidíase é o agente mais frequente. Nos doentes que fizeram profilaxia, os agentes mais frequentes são as espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol, como

*C. glabrata* e *C. krusei*, assim como a aspergilose.<sup>14</sup>

Nos doentes que não fizeram profilaxia anti-fúngica e que não apresentam foco infeccioso suspeito, como nódulos pulmonares, está indicada a caspofungina (tabela 6). Nos doentes com febre persistente e nódulos ou infiltrados pulmonares deve-se suspeitar imediatamente de uma aspergilose e proceder à sua investigação, com broncoscopia e lavado bronco-alveolar para culturas e pesquisa do antígeno (galactomanana) do *Aspergillus* por ELISA, de forma a fazer o diagnóstico diferencial entre infeção bacteriana e fúngica. Em simultâneo está indicado iniciar terapia antibiótica e anti-fúngica, até que o agente específico seja identificado. Perante a suspeita de uma aspergilose, o voriconazol parece ser mais efetivo que a caspofungina, a qual apresenta altas taxas de insucesso na prevenção e tratamento da aspergilose invasiva. Se a suspeita recair mais sobre uma mucormicose, está recomendado uma das fórmulas de anfotericina B, já que o voriconazol se mostra inativo.

Em doentes que receberam profilaxia com voriconazol ou posaconazol, deve-se optar pela anfotericina B (preferencialmente o complexo lipídico, uma vez que apresenta menor toxicidade que a anfotericina B desoxicolato).<sup>24</sup>

<b>Tabela 6: Posologias recomendadas</b>	
Caspofungina	Dose de carga de 70mg, ev, seguida de 50 mg, ev, q24h
Voriconazol	Dose de carga de 6mg/kg, q12h, ev, no primeiro dia, seguida de 4mg/kg ev, q12h
Anfotericina B	Complexo lipídico - 5mg/kg, q24h, ev; Fórmula lipossomal - 3 a 5mg/kg, q24h ev)

#### 2.4 Profilaxia anti-vírica

Doentes seropositivos para o vírus *Herpes simplex* e que vão ser sujeitos a transplante alogénico de células hematopoiéticas ou terapia de indução na leucemia, devem realizar profilaxia com aciclovir.<sup>24</sup> A pesquisa de vírus respiratórios (influenza, vírus sincicial respiratório, adenovírus, parainfluenza e metapneumovírus) e a radiografia de tórax deverão ser feitos na presença de sintomas respiratórios superiores (ex. coriza) e/ou tosse. A vacinação anual da gripe (vacina inativada) deve ser realizada em todos os doentes sob tratamento anti-neoplásico.<sup>60</sup> A infeção pelo vírus influenza poderá ser tratada com inibidores da neuraminidase (oseltamivir, zanamivir).<sup>14</sup> Na exposição direta ao vírus ou em situações epidémicas, os doentes devem receber tratamento empírico. Nos doentes que se apresentam com infeção do trato respiratório superior pelo vírus sincicial respiratório não está recomendado o tratamento por rotina.

#### Infeções relacionadas com o cateter

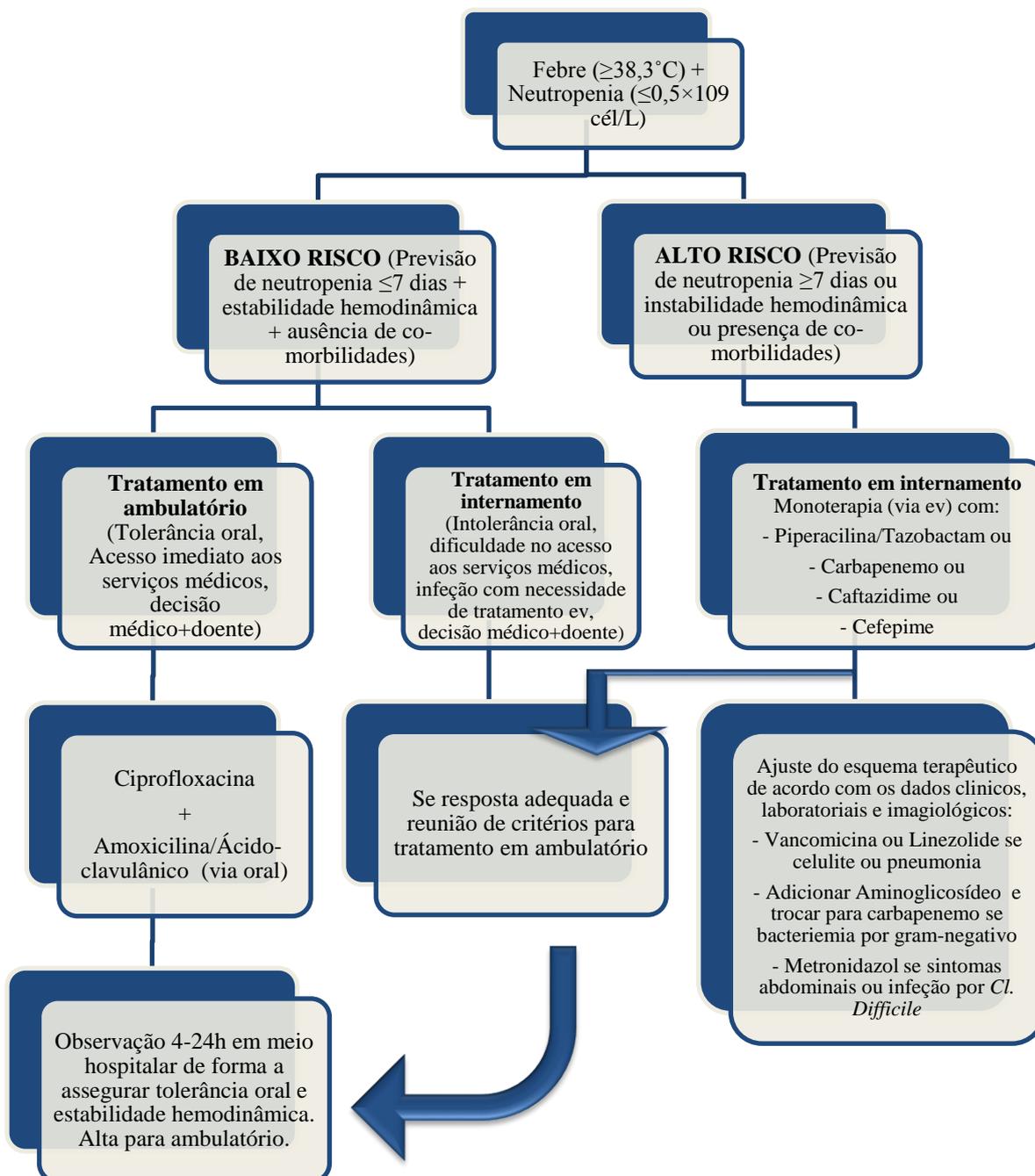
As infeções do CVC são comuns em doentes com NF, sendo o lúmen do cateter o principal local de colonização.<sup>24</sup> Se as hemoculturas colhidas pelo CVC se tornarem positivas 120 minutos antes das obtidas pela veia periférica, colhidas ao mesmo tempo, é muito provável que o ponto de partida da bacteriemia seja o CVC. Este facto baseia-se no pressuposto de que a concentração de patógenos é mais elevada no lúmen do cateter, pelo que o crescimento na hemocultura será mais rápido.<sup>61</sup> A decisão de manter ou remover o cateter depende muito do tipo de microrganismos envolvidos e estado hemodinâmico do doente. A bacteriemia por *Stafilococcus coagulase-negativo* é relativamente comum em doentes neutropénicos, mas como este agente apresenta baixa virulência, geralmente não é necessário remover o cateter, procedendo-se apenas à infusão de vancomicina através do cateter infetado.<sup>24</sup> Nas infeções do CVC causadas por *S. aureus*, bacilos gram-negativos (*P. Aeruginosa*), *Candida* ou micobactérias não tuberculosas, para além da

antibioterapia, está recomendada a retirada do cateter, pois está demonstrado benefício em termos de taxas de mortalidade. Num estudo que envolveu doentes oncológicos com bacteriemia por micobactérias não tuberculosas verificou-se que a retirada do CVC está associada a redução significativa das taxas de recidiva da infecção.<sup>62</sup>

Na infecção do túnel ou porta do cateter, endocardite, trombose séptica, sepsis com instabilidade hemodinâmica e bacteriemia persistente apesar de antibioterapia adequada por mais de 72 horas, também está indicado remover o

cateter, mesmo que os agentes patogénicos não sejam os mais virulentos. Regra geral, a antibioterapia deve ser mantida, no mínimo, até 14 dias após a remoção do CVC, a não ser que a infecção seja causada pelo *Stafilococcus coagulase-negativo*, situações em que deve ser mantida mais tempo. Se ocorrerem complicações (persistência de bacteriemia ou fungémia por mais de 72 horas após remoção do cateter, endocardite, trombose séptica, infecção dos tecidos profundos) num doente sob tratamento apropriado, aconselha-se o seu prolongamento por 4 a 6 semanas.<sup>4,24</sup>

O seguinte algoritmo resume a abordagem inicial em doentes com neutropenia febril:



Adaptado de *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america*<sup>24</sup>

## Fatores de crescimento dos granulócitos

Os fatores de crescimento dos granulócitos (G-CSF) foram estudados na profilaxia primária, secundária e no tratamento da neutropenia sem febre.

A **profilaxia primária** consiste na utilização destes fatores logo no primeiro ciclo de QT com o objetivo de prevenir complicações da neutropenia, nomeadamente diminuir a incidência de NF e as necessidades de hospitalização, resguardando, em última instância, a intensidade de doses da QT e duração dos ciclos previamente definidos. Várias sociedades recomendam, de forma unânime, a realização de profilaxia primária com G-CSF quando se prevê que a incidência de NF seja igual ou superior a 20%.<sup>4,15,24,63,64</sup> Uma meta-análise, que incluiu 17 estudos randomizados com 3493 doentes submetidos a profilaxia primária com G-CSF, demonstrou haver diminuição de 46% do risco de NF, 45% da taxa de mortalidade por infeção e 40% da taxa de mortalidade por todas as causas.<sup>65</sup> Outra meta-análise com 148 estudos envolvendo profilaxia primária em doentes com cancro ou que iam ser submetidos a transplante de células hematopoiéticas revelou diminuição

significativa das taxas de infeção e NF, mas não nas taxas de mortalidade por todas as causas e nas taxas de mortalidade por infeção.<sup>66</sup>

Em doentes com risco estimado de 10 a 20% de vir a desenvolver NF, a decisão de realizar ou não profilaxia primária com G-CSF deve ser individualizada. A presença de certos fatores aumenta o risco de complicações e poderá justificar a profilaxia primária nestes doentes: idade igual ou superior a 65 anos, má *performance*, episódios prévios de NF, irradiação prévia com grandes campos, citopenias por envolvimento medular, disfunção renal ou hepática, mau estado nutricional, lesões abertas ou infeção ativa, neoplasia em estadió avançado ou comorbilidades importantes.<sup>63,64</sup> Se o risco for inferior a 10%, não está indicada a profilaxia primária com G-CSF.<sup>4,15,24,63,64</sup>

O uso concomitante com quimiorradioterapia é mais controverso, já que tem vindo a ser associado a efeitos adversos como aumento da incidência de trombocitopenia.

A **profilaxia secundária** consiste na utilização de G-CSF nos ciclos de QT subsequentes após desenvolvimento de NF num ciclo prévio. Um episódio prévio de NF constitui um fator de risco para a

sua repetição em ciclos seguintes, ocorrendo em 50 a 60% dos doentes.<sup>67</sup> Com a profilaxia secundária, verifica-se uma redução deste risco para metade. O conceito de profilaxia secundária inclui também a utilização dos G-CSF para acelerar a recuperação da neutropenia induzida por um ciclo prévio de quimioterapia, evitando assim atrasos nos ciclos subsequente. Porém, não há dados que comprovem o seu benefício neste cenário, e não está claro se são realmente uteis.

O principal objetivo da profilaxia secundária é evitar a redução das doses de QT e o adiamento de ciclos. A primeira opção após um episódio severo de neutropenia deve passar pela diminuição das doses, a menos que a QT tenha intuito curativo, como no caso de linfomas, cancro de células germinativas e cancro da mama em estadio precoce.<sup>68</sup> Teoricamente, o benefício em termos de sobrevida com a QT curativa é preservado desde que as doses se mantenham acima do nível crítico. Contudo, nenhum estudo mostrou ainda melhoria nos tempos livres de doença ou na sobrevida global com a profilaxia secundária com G-CSF e manutenção das doses de QT. A ASCO (American Society of Clinical Oncology) e a EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)

recomendam que a profilaxia secundária seja limitada a doentes que experienciaram complicações da neutropenia (febre, adiamento de ciclos) num ciclo prévio de QT e a redução das doses possa pôr em causa os resultados do tratamento.<sup>63,64</sup>

**Uso terapêutico dos factores de crescimento dos granulócitos** consiste na sua administração em doentes com neutropenia estabelecida, com ou sem febre. Não está ainda claro o seu papel em doentes apiréticos que desenvolveram neutropenia após realização de QT. Num estudo randomizado com 138 doentes, apiréticos e com neutropenia severa induzida pela QT, foi-lhes administrado aleatoriamente G-CSF ou placebo até à recuperação da contagem neutrofílica. No grupo que recebeu os G-CSF, verificou-se uma ligeira diminuição da duração da neutropenia em comparação com o grupo placebo (2 dias vs 4 dias), porém não houve diferença significativa nas taxas de internamento ou no número de culturas positivas.<sup>69</sup>

O uso de G-CSF com fins terapêuticos é controverso. Alguns estudos mostraram uma ligeira diminuição na duração da neutropenia, da febre e do tempo de internamento, mas uma meta-análise concluiu não haver benefício em termos de sobrevida.<sup>70</sup>

A IDSA não recomenda a utilização de G-CSF na NF estabelecida pela falta de evidências clínicas do seu benefício, efeitos laterais e custos.<sup>24</sup> A ASCO e a ESMO (European Society for Medical Oncology) também não os recomendam por rotina contudo sugerem-nos em doentes de alto risco de complicações ou que apresentam fatores de mau prognóstico (neutropenia profunda ou prolongada, idade superior a 65 anos, doença primária não controlada, pneumonia, hipotensão, disfunção multiorgânica, infeção fúngica invasiva e necessidade de internamento).<sup>15,63</sup> A NCCN recomenda a sua manutenção em doentes que estavam a fazer profilaxia com G-CSF no momento da apresentação da NF e nas mesmas indicações aconselhadas pela ASCO e ESMO.<sup>67</sup>

O *GM-CSF* (fator de crescimento dos granulócitos macrófagos) é uma alternativa ao G-CSF. Um estudo prospetivo encontrou eficácia, tolerância e segurança semelhantes entre os dois.<sup>71</sup> Dois estudos retrospectivos reportaram mais efeitos adversos e incidência de NF com os GM-CSF.<sup>72,73</sup>

As doses recomendadas para a profilaxia primária e secundária são apresentadas na tabela 7. Geralmente iniciam-se 24 a 72 horas após a QT e mantêm-se até recuperação da medula óssea (neutrófilos  $> 0,5$  a  $1 \times 10^9/L$ ). O

pegfilgastim (formula pegilada do G-CSF) tem uma semi-vida longa, podendo ser administrado em dose única, 24 horas após a QT e, pelo menos, 14 dias antes do próximo ciclo.<sup>74</sup>

Filgastim (FCG)	5µg/kg/dia, sc
Sargramostim (FCG-M)	250µg/m <sup>2</sup> /dia, sc
Pegfilgastim	6 mg, dose única, sc

As células mielóides em divisão rápida são extremamente sensíveis à QT pelo que os fatores de crescimento devem ser descontinuados 2 a 3 dias antes do próximo ciclo e não devem ser administrados concomitante com a QT<sup>75</sup>.

### Conclusão

A neutropenia febril é muitas vezes responsável por necessidade de alterações nos esquemas terapêuticos condicionando redução das doses ou mesmo atrasos nos ciclos de QT. Para além disso, pode pôr em risco a vida do doente, levar ao aumento dos custos e frequentemente implica internamento. É fundamental a existência de protocolos de atuação baseados em evidências científicas e sujeitos a revisão sistemática, de forma a garantir que estes doentes sejam avaliados e tratados de forma adequada, consistente, segura e rápida.

**Lista de abreviaturas:**

QT- Quimioterapia

NF- Neutropenia febril

IDSA- Infection Diseases Society of America

NCCN- National Comprehensive Cancer Network

TCH- Transplante de células hematopoiéticas

MRSA- Staphylococcus aureus resistente à meticilina

VRE- Enterococcus resistente à vancomicina

KPC- Klebsiella pneumoniae carbapenemase

ARDS- Síndrome de dificuldade respiratória aguda

G-CSF- Fatores de crescimento dos granulócitos

GM-CSF- Fatores de crescimento dos granulócitos macrófagos

ASCO- American Society of Clinical oncology

EURCT- European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESMO- European Society for Medical Oncology

**Agradecimentos:**

- Agradeço especialmente ao Dr. Franklim Marques pelo contributo científico, disponibilidade, apoio e dedicação.

- Agradeço à Dra. Fátima Farinha pela revisão, disponibilidade e dedicação.

- Agradeço ao Anselmo pela paciência e apoio na formatação.

**Referências bibliográficas:**

1. Schelenz S, Giles D, Abdallah S. Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre. *Ann Oncol* 2012; 23(7):1889-1893.
2. Moores KG. Safe and effective outpatient treatment of adults with chemotherapy-induced neutropenic

fewer. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64(7):717-722.

3. Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol* 2013; DOI: 10.1002/hon2040 (wileyonlinelibrary.com, acessado a 21 Janeiro 2013)

4. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2012. <http://www.nccn.org> (Acedido a 20 de Dezembro de 2012).
5. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationship between circulating leucocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64(2):328-340.
6. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empyric therapy with carbenicilin and gentamicin for febrile patients with cancer and neutropenia. *N Eng J Med* 1971; 284(19):1061-1065.
7. Bryant RE, Hood AF, Hood CE, Koenig M. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med* 1971;127(1):120-128.
8. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM, Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22(11):2358:2365.
9. Pizzo AP. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 1323:1332.
10. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. Recent changes in bacteriemia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 10.1007/s10096-013-1819-7.
11. Kannangara S. Management of febrile neutropenia. *Commun Oncol* 2006; 3: 585-591.
12. Shouten HC. Neutropenia management. *Ann Oncol* 2006; 17(10):85-89
13. Dale CD. Advances in the treatment of neutropenia. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2009; 3(3):207-212.
14. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Infections in the cancer patients. (chapter 62). In: *Principles and Practice of Oncology*, 9th Edition.
15. Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti F, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21(5):252–256.
16. Pascoe J. Editorial. Developments in the management of febrile neutropenia. *Br J Cancer*. 2011; 105(5): 597–598.

17. Sammut SJ, Mazhar D. Management of febrile neutropenia in an acute oncology service. *Q J Med* 2012; 105:327:336.
18. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenia cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* ; 24:4129–4134.
19. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, González ML et al. Prognostic evaluation of febrile neutropaenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105:612–617.
20. Worth LJ, Lingaratnam S, Taylor A, Hayward AM, Morrissey S, Cooney J et al. Use of risk stratification to guide ambulatory management of neutropenic fever. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. *Inter Med J* 2011; 41:82-89
21. Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.
22. Rolston KVI. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40(4):S246-252.
23. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40(4):S253-256.
24. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA 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.
25. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305.
26. Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and

- Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:312.
27. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, et al. Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer* 2008; 16:181–91.
  28. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy-EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol.* 2013; 31(9):1149-56
  29. Slavin MA, Thursky KA. Outpatient therapy for fever and neutropenia is safe but implementation is the key. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 20;31(9):1128-9.
  30. 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.
  31. Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD003992.
  32. Freifeld AG, Sepkowitz KA. No place like home? Outpatient management of patients with febrile neutropenia and low risk. *J Clin Oncol* 2011; 29:3952.
  33. Elting LS, Lu C, Escalante CP, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26:606.
  34. 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; 12:657–62.
  35. Cameron D. Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia. *Br J Cancer.* 2009;101 Suppl 1:S18-22.
  36. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353:988.
  37. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24:545.
  38. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis

- and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:864.
39. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al. Beta-lactam versus betalactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003038.
  40. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum beta-lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47:435–40.
  41. Yahav D, Paul M, Fraser A, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:338–48.
  42. 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; 51:381.
  43. Freifeld AG, Sepkowitz K. Cefepime and death: reality to the rescue. *Clin Infect Dis* 2010; 51:390.
  44. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, et al. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1146
  45. Paul M, Borok S, Fraser A, et al. Empirical antibiotics against gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:436–44.
  46. 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.
  47. Aksoy DY, Unal S. New antimicrobial agents for the treatment of gram-positive bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:411–20.
  48. Wade JC, Glasmacher A. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:119–26.
  49. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:760–6.

50. Lodise TP Jr., Patel N, Kwa A, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3510–5.
51. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 4):S131–8.
52. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005; 75:1–13.
53. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013; 31(6):794-810.
54. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353:977–87.
55. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:979–95.
56. Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 2006; 107:1743–51.
57. Cruciani M, Malena M, Bosco O, et al. Reappraisal with meta-analysis of the addition of gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:4127–37.
58. Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia--more rational and less empirical? *N Engl J Med* 2004; 351:1445.
59. Cho SY, Choi HY. Opportunistic fungal infection among cancer patients. A ten-year autopsy study. *Am J Clin Pathol* 1979; 72:617.
60. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:493–504
61. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:18–25.

62. El Helou G, Hachem R, Viola GM, et al. Management of Rapidly Growing Mycobacterial Bacteremia in Cancer Patients. *Clin Infect Dis* 2013.
63. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white bloodcell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24:3187.
64. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocytecolony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47:8.
65. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colonystimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25:3158.
66. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colonystimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007; 147:400.
67. Haim N, Shulman K, Goldberg H, Tsalic M. The safety of full-dose chemotherapy with secondary prophylactic granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) following a prior cycle with febrile neutropenia. *Med Oncol* 2005; 22:229.
68. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18:3558.
69. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997; 336:1776.
70. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002; 10:181.
71. Stull DM, Bilmes R, Kim H, Fichtl R. Comparison of sargramostim and

- filgrastim in the treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:83.
72. Wong SF, Chan HO. Effects of a formulary change from granulocyte colony-stimulating factor to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on outcomes in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2005; 25:372.
73. Milkovich G, Moleski RJ, Reitan JF, et al. Comparative safety of filgrastim versus sargramostim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2000; 20:1432.
74. Barroso S, Damasceno M, Dinis J, Gervásio H, da Luz R, Passos-Coelho JL et al. Orientações para a prevenção da neutropenia febril. *Acta Med Port.* 2008; 21(1):7-19
75. Skarlos DV, Timotheadou E, Galani E, et al. Pegfilgrastim administered on the same day with dosedense adjuvant chemotherapy for breast cancer is associated with a higher incidence of febrile neutropenia as compared to conventional growth factor support: matched case-control study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology.* 2009;77(2):107-12.