



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RICARDO JOSÉ CRAVEIRO DA COSTA

O Desafio Clínico Iminente da Neutropenia Febril: Uma Análise Retrospectiva

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANA BELA SARMENTO RIBEIRO

PROFESSORA DOUTORA EMÍLIA NOBRE BARATA ROXO CORTESÃO

MARÇO/2018

Título: O Desafio Clínico Iminente da Neutropenia Febril: Uma Análise Retrospectiva

Autor: Ricardo José Craveiro da Costa

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço: ricardojccosta1@gmail.com

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre de Medicina, sob orientação científica de:

Professora Doutora Ana Bela Sarmento Ribeiro

Professora Doutora Emília Nobre Barata Roxo Cortesão

ÍNDICE

ACRÓNIMOS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	10
INTRODUÇÃO	12
1 – Contexto Clínico	12
2 – Definições	12
3 - Fatores de Risco para o desenvolvimento de NF	14
4 – Principais Agentes Etiológicos da NF	16
<i>Bactérias</i>	17
<i>Fungos</i>	19
<i>Vírus</i>	20
5 - Abordagem inicial, exames de diagnóstico e estratificação do risco	21
<i>História Clínica e Exame Físico</i>	21
<i>Exames Laboratoriais</i>	22
<i>Estratificação do Risco</i>	23
6 – Critérios de Mau Prognóstico e Complicações	26
<i>Critérios de Mau Prognóstico</i>	26
<i>Complicações</i>	27
7 - Tratamento do quadro infeccioso e Vigilância	28
<i>Antibioterapia Empírica em doentes de Baixo-Risco</i>	28
<i>Antibioterapia Empírica em doentes de Alto-Risco</i>	28
<i>Tratamento de Complicações e Infecções por microrganismos MDR</i>	29
<i>Vigilância e Duração da Terapêutica</i>	31
8 - Profilaxia de infecções em doentes de risco	32
<i>Antibacteriana</i>	32
<i>Antifúngica</i>	33
<i>Antiviral</i>	33
<i>Vacinas</i>	33
<i>G-CSF</i>	34

OBJETIVO	35
MATERIAL E MÉTODOS	35
RESULTADOS	37
<i>Tipo de Doença Oncológica de Base</i>	38
<i>Número de dias de Internamento</i>	39
<i>Regime de QT Instituído</i>	39
<i>Número de dias de Neutropenia Grave, Febre e NF</i>	40
<i>Microrganismos isolados em cultura</i>	43
<i>Regime Terapêutico Antimicrobiano Escolhido</i>	44
<i>Número total de dias de Antibioterapia</i>	46
<i>Fatores de Crescimento de Granulócitos</i>	47
<i>Óbito</i>	47
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	48
AGRADECIMENTOS	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

ACRÓNIMOS

CAN – Contagem Absoluta de Neutrófilos

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CMV - Citomegalovírus

CVC – Cateter Venoso Central

ESBL – *Extended spectrum beta-lactamase*

ESMO – *European Society for Medical Oncology*

FA – Fosfatase Alcalina

FR – Fatores de Risco

G-CSF – Fatores estimuladores de colónias de granulócitos

HPV – Vírus do Papiloma Humano

HSV – Vírus Herpes Simples

KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

LDH – Desidrogenase do lactato

LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA – Leucemia Mielóide Aguda

QT - Quimioterapia

MDR – *Multi-drug resistant*

MRSA – *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente

NF – Neutropenia Febril

PCR – Proteína C-Reativa

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

RESUMO

Introdução: A Neutropenia Febril é definida como uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a 500 células/mm³, ou prevendo-se que alcance esse valor em 48 horas, acompanhada de uma medição da temperatura corporal superior a 38,3.°C ou duas medições consecutivas acima de 38.°C no período de 2 horas. É uma complicação frequente da quimioterapia utilizada no tratamento da doença oncológica que, pelos seus efeitos mielossupressores, predispõe o doente à infeção por múltiplos microrganismos, constituindo um desafio clínico transversal a várias especialidades médicas e cirúrgicas.

Objetivo: Procura-se proceder a uma atualização de conhecimentos no diagnóstico e tratamento da Neutropenia Febril, complementando-a com uma análise retrospectiva de uma população selecionada de doentes com Leucemia, internados no Serviço de Hematologia do CHUC.

Material e Métodos: Foram estudados 39 doentes com diagnóstico estabelecido de Leucemia, internados no Serviço de Hematologia do CHUC para realização de quimioterapia. Optou-se por realizar a colheita dos dados referentes apenas ao primeiro internamento complicado por Neutropenia Febril, que cada doente teve, no período de novembro de 2015 a janeiro de 2017. A informação colhida incluiu dados demográficos, o tipo de patologia oncológica de base, o regime de quimioterapia realizado, o número de dias de internamento, o número de dias de neutropenia grave, de febre e de neutropenia febril propriamente dita, o(s) microrganismo(s) envolvido(s), o(s) fármaco(s) antimicrobiano(s) prescrito(s), o número de dias em que se realizou antibioterapia, o recurso a fatores de crescimento hematopoiéticos e a ocorrência ou não de óbito de causa infecciosa, para cada doente. Os dados coletados foram tratados e interpretados com recurso ao software *IBM SPSS Statistics* versão 24.

Resultados: A maioria dos doentes em estudo era do sexo masculino (61,5%) e a média de idades da amostra era de $56,4 \pm 14,4$ anos, tendo as mulheres uma média de $52,3 \pm 16,3$ anos e os homens uma média de $59,0 \pm 12,8$ anos. Dos 39 doentes, dois tinham o diagnóstico de Leucemia Plasmocítica, dois apresentavam LLA, um tinha Leucemia Aguda de Linhagem Ambígua e outro tinha o diagnóstico de Neoplasma de Células Dendríticas Plasmocitóides Blásticas. A maioria (84,5%) tinha Leucemia Aguda Mielóide, tendo sido os dois subtipos mais observados a LMA com alterações relacionadas com Mielodisplasia, em 26% dos doentes em estudo e a LMA com mutação *NPM*, em 18% dos mesmos. Em média, os internamentos tiveram a duração de $35,2 \pm 13,0$ dias e foram realizados com vista à implementação de quimioterapia para a doença de base, tendo a maioria dos doentes sido submetida a QT de Indução, em que o protocolo mais utilizado foi o 3+7 com Idarrubicina e Citarabina, administrado em 26% dos casos. Os doentes apresentaram uma média de $20,8 \pm 10,2$ dias de neutropenia, $11,0 \pm 7,6$ dias de febre e $7,7 \pm 4,8$ dias de NF. Em 33,3% dos casos não foi identificado nenhum microrganismo em cultura, contudo em 30,7% conseguiram-se isolar vários microrganismos, em culturas diferentes e no mesmo doente, durante o período total de internamento. Nos casos em que se identificou um único microrganismo durante o internamento (36%), os mais frequentemente observados foram as bactérias Gram-negativas *E. Coli*, e *Klebsiella pneumoniae*, seguidas pelas bactérias Gram-positivas *S. aureus* e *MRSA*. A média de dias de uso de antibioterapia foi de $19,8 \pm 9,4$ dias e o antibiótico prescrito o maior número de vezes foi a Piperacilina/Tazobactam. O uso de fatores de crescimento, conjuntamente com fármacos antimicrobianos, foi realizado nos doentes com LLA, com Leucemia Plasmocítica e em três doentes com LMA. O óbito ocorreu em 10,3% dos doentes, sendo que em 7,7% a sua etiologia foi infecciosa, nomeadamente choque séptico e abscesso cerebral.

Conclusão: A análise detalhada do primeiro episódio de NF, consequente à quimioterapia, que cada um destes 39 doentes com Leucemia apresentou ao longo do ano de 2016, enquanto internados no Serviço de Hematologia do CHUC, permitiu obter dados imprescindíveis a uma melhor compreensão desta entidade nosológica.

Embora se considere necessário aumentar a amostra para que se possam tirar conclusões mais assertivas considera-se que, ainda que tenham ocorrido inúmeros avanços nas últimas décadas relativamente à patologia oncológica e seu respetivo tratamento, a supressão da atividade medular e consequentes complicações derivadas do mesmo, com uma maior propensão à infeção, continuam a apresentar-se como adversidades que colocam em risco a vida do doente com cancro pelo que continua a ser essencial e pertinente a continuação do seu estudo. Porém, pela positiva, mesmo tendo em conta que o tratamento de determinados tipos de Leucemia, como a LMA, não se altera desde há mais de 20 anos, todos os avanços realizados nos tratamentos dirigidos às doenças hematológicas contribuíram para um aumento da sobrevivência dos doentes. Tal deve-se ao melhor suporte das complicações, com uma abordagem mais adequada da infeção, melhor uso dos antibióticos disponíveis e desenvolvimento de novos antifúngicos.

Portanto, apesar de a NF ser uma complicação que surge com grande frequência e também da elevada incidência de gérmens identificados nesta amostra, a atitude diagnóstica e terapêutica parece ser a adequada, tendo em consideração a percentagem de sucesso na identificação e tratamento destes episódios. A terapêutica antimicrobiana atual, juntamente com uma abordagem célere no diagnóstico, através da realização de apertada vigilância clínica e da obtenção de múltiplas culturas, permitem uma maior taxa de êxito nesta urgência hematológica.

Palavras-Chave: neutropenia febril, análise retrospectiva, leucemia aguda, quimioterapia, mielossupressão, infeção, antibiótico

ABSTRACT

Background: Febrile Neutropenia is usually defined as an absolute neutrophile count below 500 cells/mm³ or predicted to reach that value in a 48-hours period, accompanied by a single measure of body temperature higher than 38.3°C or two consecutive measures above 38°C in a 2-hours period. It is a frequent complication of chemotherapy drug regimens used on oncological diseases that, because of their myelosuppressive side effects, make the patient susceptible to infection from multiple microorganisms, which composes a clinical challenge present in several medical and surgical specialities.

Objective: The main goal is to proceed with an update on the knowledge about the diagnosis and treatment of Febrile Neutropenia, complementing it with a retrospective analysis of a selected population of Leukemia patients admitted to the Hematology Service of Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra.

Methods: 39 patients with an established diagnosis of Leukemia, admitted to the Hematology Service of CHUC, in order to be submitted to chemotherapy, were selected to take part in this study. It was chosen to collect data concerning only the first admission complicated by Febrile Neutropenia, that each patient had, between november 2015 and january 2017. The gathered information included demographics, the type of primary oncological disease, which chemotherapy regimen was used, number of days spent in the hospital, number of days with severe neutropenia, with fever and with actual febrile neutropenia, which microorganism(s) was(were) involved, which antimicrobial drugs were used, number of days each patient received antibiotics, the use of hematopoietic growth factors and the occurrence, or not, of death caused by infection. The collected data was organised and interpreted with the help of the software *IBM SPSS Statistics* version 24.

Results: Most patients that took part on this study were male (61,5%) and the mean age of the population was $56,4 \pm 14,4$ years old, with women having a mean age of $52,3 \pm 16,3$ years old and men a mean age of $59,0 \pm 12,8$ years old. Of the 39 patients studied, two had the diagnosis of Plasmocytic Leukemia, two presented with ALL, one had been diagnosed with Acute Leukemia of ambiguous lineage and one had Blastic plasmocytoid dendritic cell neoplasm. Most of the individuals (84,5%) had been previously diagnosed with Acute Leukemia of myeloid lineage, with the two subtypes most frequently observed being AML with Myelodysplasia related-changes in 26% of the analysed patients and AML with mutated *NPM1* in 18% of them. The median length of the admissions was $35,2 \pm 13,0$ days and patients were admitted mainly to initiate chemotherapy for the underline neoplastic disease. Most patients underwent an induction chemotherapeutic regimen, of these being the most frequently used the regimen 3+7 with Idarrubicin and Cytarabine, administered in 26% of cases. In this study, patients presented a mean of $20,8 \pm 10,2$ days of neutropenia, $11,0 \pm 7,6$ days of fever and $7,7 \pm 4,8$ days of febrile neutropenia. In 33,3% of cases, no microorganism was identified in cultures, however, in 30,7% of cases it was possible to isolate multiple microorganisms, in different cultures on the same patient, during the total lenght of admission. In the cases where only one microorganism was identified during the admission (36%), the most frequently observed were the Gram-negative bacteria *E. Coli.* and *Klebsiella pneumoniae*, followed by the Gram-positive *S. aureus* and *MRSA*. The mean number of days of antibiotic therapy was $19,8 \pm 9,4$ days and the antibiotic most often prescribed was Piperacillin/Tazobactam. The use of growth factors, together with antimicrobial drugs, was performed in the patients with ALL, those with Plasmocytic Leukemia and in three patientes with AML. Death ocorred in 10,3% of the patients, with 7,7% of deaths having na infectious etiology, mainly septic shock and cerebral abcess.

Conclusions: A detailed analysis of the first episode of Febrile Neutropenia, consequence of the chemotherapy treatments, that each of these 39 patients with Leukemia presented in 2016, while admitted at the Hematology Service of CHUC, allowed to gather precious data that contributed to a better understanding of this nosological entity.

However, although it is considered necessary to increase the size of the sample in order to achieve more assertive conclusions, we understand that despite the innumerable scientific and medical advances observed in the last few decades concerning oncological pathology and its treatment, the suppression of the medullary activity and following complications, with a higher susceptibility to infection, remains a adversity that puts at risk the life of the cancer patient, which is why it still is essential and necessary to continue the study of this subject. Meanwhile, on the brighter side, although the treatment for several kinds of Leukemia, like AML, remains the same for the last 20 years, each improvement accomplished concerning the treatment of hematological diseases, contributed to a higher life expectancy for the patients. That is due, mainly, to the a better support of complications, with a better approach to infection, a better use of the available antibiotics and the development of new antifungal drugs.

In conclusion, even though Febrile Neutropenia is a complication that tends to appear in a great number cases and in spite of the high incidence of germens identified in this sample, the diagnostic and therapeutic approach seems to be the correct one, considering the great percentage of success in identifying and treat these episodes. The current antimicrobial drugs, together with a quick diagnosis, using intense clinical surveillance and obtaining multiple cultures during admission, allow a greater rate of favourable outcomes in this hematological emergency.

Keywords: febrile neutropenia, retrospective analysis, acute leukemia, chemotherapy, myelosuppression, infection, antibiotic

INTRODUÇÃO

1 – Contexto Clínico

Apesar das novas e cada vez mais potentes terapêuticas antimicrobianas, a neutropenia febril é, e tem-se mantido, uma frequente complicação da quimioterapia (QT) utilizada na doença oncológica, constituindo, desta forma, um desafio da prática clínica com interesse transversal a várias especialidades médicas e cirúrgicas.

Dependendo do tipo de patologia oncológica de base, da escolha do fármaco antineoplásico e das doses administradas, os doentes podem ter toxicidade medular e comprometimento do sistema imune, resultando numa elevada suscetibilidade à infeção [1].

Um período médio de neutropenia de 6 a 8 dias é uma complicação extremamente frequente da maioria dos esquemas de quimioterapia usados, documentando-se uma incidência de cerca de 8 casos em cada 1000 novos doentes neoplásicos [2]. Este facto contribui para o aumento da morbilidade intrahospitalar, consumindo recursos humanos e materiais e podendo diminuir a eficácia do tratamento da neoplasia, ao obrigar a uma redução das doses de QT administradas, notando-se, desta forma, uma correlação direta entre o grau de gravidade da neutropenia e a dose de QT [2].

Atualmente é possível e relevante classificar os fármacos citotóxicos consoante o seu risco de induzir neutropenia, tendo os fármacos com maior risco uma probabilidade superior a 20% e os fármacos com menor risco uma probabilidade de indução menor que 10% [2].

2 – Definições

Um dos tipos de células particularmente relevante na defesa do organismo contra a infeção e cujo valor sanguíneo se pode encontrar diminuído pela farmacotoxicidade é o

neutrófilo. Diferentes definições clínicas têm sido estabelecidas para a neutropenia (Tabela 1) [1] contudo, uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) abaixo de $1 \times 10^9 / L$ é geralmente aceita. A neutropenia grave é usualmente definida como uma contagem absoluta de neutrófilos sanguíneos abaixo de $0.5 \times 10^9 / L$ (500 células por mm^3) ou quando é previsível uma diminuição do número de neutrófilos abaixo deste valor num período de 48 horas [3].

A definição de febre também apresenta ligeiras diferenças consoante a fonte bibliográfica (Tabela 1) [1] contudo, um valor de temperatura corporal $\geq 38.3^\circ C$, obtido por medição oral, tem sido o mais aceite [1], embora este método não seja dos mais usados na prática clínica, sendo mais comum a obtenção da temperatura auricular ou axilar.

Tabela 1 – Diferentes definições clínicas para Febre e Neutropenia.

Fonte Bibliográfica	Febre ($^\circ C$)	Neutropenia ($\times 10^9$ células /L)
Bugs & Drugs (2012)	Temperatura oral $\geq 38.3^\circ C$ ou $\geq 38^\circ C$ durante pelo menos 1 hora	CAN $< 0.5 \times 10^9 / L$ (500 células/ mm^3)
Infectious Diseases Society of America (2011)	≥ 38.3	CAN < 0.5 ou previsível a sua descida para valores < 0.5 nas próximas 48 horas
National Comprehensive Cancer Network (2011)	Temperatura oral $\geq 38.3^\circ C$ ou $\geq 38^\circ C$ durante pelo menos 1 hora	CAN < 0.5 ou < 1 sendo previsível a sua descida para valores < 0.5 nas próximas 48 horas
European Society of Medical Oncology (2010)	Temperatura oral $> 35^\circ C$ ou 2 leituras consecutivas $> 38^\circ C$ durante 2 horas	CAN < 0.5 ou previsível a sua descida para valores < 0.5
British Columbia Cancer Agency (2008)	> 38.3	CAN < 0.5

Adaptada de “Febrile Neutropenia in Cancer Patient: Epidemiology, Microbiology, Pathophysiology and Management” [1]

Portanto, para todos os efeitos, a NF é definida pela atualização de 2016 da *European Society for Medical Oncology (ESMO)* como um conjunto de dois critérios, um clínico e um laboratorial: 1) um valor de temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ou duas medições consecutivas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante um período de 2 horas e 2) uma CAN $<0.5 \times 10^9 / \text{L}$ ou previsível de alcançar esse valor dentro de 48 horas [2].

3 – Fatores de Risco para o desenvolvimento de NF

Tem sido descrito um grande número de fatores de risco (FR) que contribuem para o desenvolvimento de NF em doentes oncológicos. Estes FR podem, essencialmente, ser divididos em três classes (Tabela 2): FR relacionados com o doente, FR relacionados com a terapêutica e FR relacionados com a doença [4].

Tabela 2 – Resumo dos Fatores de Risco que predisõem à NF e suas complicações.

Relacionados com o Doente	Relacionados com a Terapêutica	Relacionados com a Doença
Idade Avançada	Protocolo de QT (e.g.: antraciclina, taxanos, agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase, gemcitabina)	Tipo de Neoplasia (e.g.: neoplasia hematológica – Leucemias e Linfomas)
Má <i>performance status</i>	Doses elevadas de QT	Estado avançado da Neoplasia
Sexo feminino	Ausência de uso de profilaxia antimicrobiana e G-CSF	Envolvimento da Medula Óssea
Antecedentes médicos de NF		Fatores Genéticos e Polimorfismos
Número de comorbilidades (e.g.: Patologia cardiovascular)		
Alterações laboratoriais (e.g.: neutropenia, linfopenia, aumento da FA, LDH, bilirrubina, hipoalbuminémia, culturas positivas)		
IMC ou ASC baixo		

Relativamente aos FR relacionados com o doente é importante referir: a) idade avançada: doentes mais idosos que recebem quimioterapia têm uma maior probabilidade de vir a ter neutropenia grave e, apesar de serem o grupo de doentes que mais beneficia de terapêutica agressiva, são usualmente tratados com menores doses de QT de forma a reduzir o risco de neutropenia [2,4]; b) má *performance status* [2,4], tendo sido sugerido em alguns estudos que, em doentes mais idosos, a idade fisiológica tem uma melhor correlação como fator de risco para NF do que a idade cronológica [4]; c) o sexo do doente: três estudos, predominantemente realizados em doentes com Linfoma não-Hodgkin e carcinoma do pulmão, concluíram que o sexo feminino apresenta um risco relativamente superior de apresentar e ser internado por NF [4]; d) antecedentes médicos de neutropenia febril [2]; e) o número de comorbilidades que se correlaciona diretamente com o risco de NF e das suas complicações [4] e, especialmente, a presença de patologia cardiovascular concomitante [2], f) alterações analíticas, que são, igualmente, indicação da presença de comorbilidades e/ou do grau de extensão da doença oncológica primária, como por exemplo, diminuição na contagem de neutrófilos ou linfócitos, hipoalbuminémia, aumento da bilirrubina, fosfatase alcalina (FA), desidrogenase do lactato (LDH) e hemoculturas positivas [4]; g) Índice de Massa Corporal (IMC) ou Área de Superfície Corporal (ASC): vários estudos concluíram que um reduzido IMC ou uma baixa ASC constituíam FR para o desenvolvimento de NF e complicações, sendo que um maior peso foi considerado um fator protetor contra o desenvolvimento de NF após o primeiro ciclo de tratamento quimioterápico [4].

Os FR relacionados com a terapêutica são essencialmente dois: a) a escolha do esquema de QT usado como tratamento da neoplasia e a sua dose [4] e b) a ausência de profilaxia, como antibióticos, antifúngicos, antivirais, e de fatores estimuladores de colónias de granulócitos (G-CSF), em contexto de neutropenia estabelecida [2,4]. Dos regimes de QT atualmente utilizados,

alguns manifestam um efeito mielossupressor mais potente, como aqueles que incluem a classe das antraciclinas (e.g. doxorubicina), os taxanos (e.g. docetaxel), os agentes alquilantes (e.g. ciclofosfamida), os inibidores da topoisomerase II (e.g. etoposide) e outros como a gemcitabina. Por sua vez, o uso de profilaxia antimicrobiana e de G-CSF, atualmente indicados se o risco de neutropenia exceder os 20% [4], demonstraram uma importante redução do risco de NF e de consequente internamento.

Os FR relacionados com a doença prendem-se, sobretudo, com: a) o tipo de neoplasia primária, sendo mais comum a neutropenia em neoplasias hematológicas; b) o estado avançado da doença oncológica e o envolvimento da medula óssea e c) os fatores genéticos que, em conjunto com determinados esquemas de QT, predisõem o doente à NF [4].

O surgimento de complicações infecciosas devido à terapêutica para a neoplasia de base é influenciado pela existência de um ou mais destes parâmetros clínicos e, desta forma, deve ser bem ponderado o uso de profilaxia primária antimicrobiana e de G-CSF consoante o número de fatores de risco presentes num determinado doente e, principalmente, de acordo com o seu estado clínico e risco global.

4 – Principais agentes etiológicos na NF

Diferentes microrganismos (Tabela 3) [6] podem coexistir como causa de infeção em doentes suscetíveis com NF, não sendo incomum a deteção de uma flora polimicrobiana em cultura.

Tabela 3 – Possíveis microrganismos envolvidos na NF.

Defeito Imune, Bactéria	Fungos	Vírus
Granulocitopenia		
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i> ; e outros <i>Aspergillus</i> spp.	Herpes simplex vírus I & II
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Hialohifomicoses por não- <i>Aspergillus</i>	Varicella-zoster vírus
<i>Streptococcus spp.</i>	como <i>Pseudallescheria boydii</i> , <i>Fusarium solani</i> .	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Mucorales (Zigomicoses)	
Enterobacteriaceae	Dematiaceus (negro) como por exemplo <i>Alternaria</i>	
<i>Escherichia coli</i>	<i>Bipolaris</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Scedosporium apiospermum</i>	
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Scedosporium prolificans</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
<i>Acinetobacter spp.</i>		
Disfunção Imune Humoral/ Esplenectomia		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>P. carinii</i>)?	Vírus Varicela-Zooster
<i>Haemophilus influenzae</i>		Ecovírus
<i>Neisseria meningitidis</i>		Enterovírus
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>		
<i>Campylobacter</i>		
Defeitos Mistos		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>P. carinii</i>)	Vírus Respiratórios:
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Aspergillus</i> spp.	Influenza vírus
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Candida</i> spp.	Parainfluenza
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Vírus Sincicial Respiratório
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Mucorales (zygomycoses)	Adenovírus
<i>Acinetobacter</i> species	Micoses Endêmicas (Disseminações sistêmicas severas)	Vírus Varicela-Zooster
<i>Enterobacter spp.</i>		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
<i>Nocardia asteroides</i> complex		
<i>Listeria monocytogenes</i>		
<i>Legionella spp.</i>		

Adaptada de “Infections in Patients with Hematologic Neoplasms and Haematopoietic Stem Cell Transplantation: Neutropenia, Humoral and Splenic Defects” [6]

4.1. - Bactérias

Durante a década de 1960 já era reconhecida a importância da infecção como complicação do uso de quimioterapia no tratamento de neoplasias hematológicas, sendo, nesta época, uma forte preocupação a bacteriemia causada por bactérias gram-negativas [5].

Durante o tratamento da LMA nas décadas de 60 e 70, era comum a ocorrência de infecção por bacilos gram-negativos, tomando estes o lugar de destaque como principal causa de bacteriemia em doentes neutropênicos [5]. Contudo, ao longo do tempo, o panorama sofreu um *shift* para o espectro gram-positivo, especialmente envolvendo o *Streptococcus* do grupo viridans e o *Staphylococcus* coagulase-negativos [5].

A alteração do panorama etiológico de bactérias gram-negativas para gram-positivas como principal causa infecciosa ficou a dever-se a múltiplos fatores: o aumento da incidência da mucosite oral, secundária a determinados regimes específicos de QT; o uso mais frequente de cateteres venosos centrais (CVC); um tempo mais prolongado de neutropenia mais grave e a maior utilização de profilaxia antibiótica (cotrimoxazol e fluoroquinolonas) e de outros fármacos, como antiácidos e antagonistas do recetor H2 da histamina [5].

Atualmente, verifica-se uma coexistência de bactérias gram-positivas e gram-negativas como causa de infeção em cerca de 50% dos doentes com NF (Tabela 4) [8] e constata-se um aumento relativo da infeção por bactérias gram-negativas em locais onde não é comum o uso de antibioterapia profilática com fluoroquinolonas durante e após a quimioterapia [2].

Tabela 4 – Bactérias usualmente envolvidas na infeção em doentes neutropénicos.

Bactérias Gram-Positivas comuns
<i>Staphylococcus coagulase-negativos</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , incluindo estirpes meticilina-resistentes
<i>Enterococcus spp.</i> incluindo estirpes resistentes à vancomicina
<i>Streptococcus</i> do grupo Viridans
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Bactérias Gram-Negativas comuns
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Adaptada de “Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America” [8]

Mais concretamente, hoje sabe-se, que ao longo das últimas duas décadas, o recurso a floroquinolonas profiláticas reduziu em muito a incidência de infecção por bactérias gram-negativas, tendo, todavia, contribuído para um aumento paradoxal de infecções por *Enterococcus* multirresistentes e *Streptococcus* alfa-hemolíticos e de diarreia associada a *Clostridium difficile* [6].

Assim, assistimos, com bastante preocupação, a um acelerado aumento na incidência de infecções por microrganismos resistentes a várias classes antibióticas, como espécies gram-negativas produtoras de beta-lactamase de largo espectro (ESBL), *Enterococcus* resistentes à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) [2] e outras bactérias com consequências potencialmente letais como *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* e diferentes espécies de *Bacillus* [6].

As espécies resistentes da grande família gram-negativa *Enterobacteriaceae* como as estirpes de *Klebsiella pn*, nomeadamente a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), estirpes de *E. coli*, *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp.* e *Pseudomonas aeruginosa* têm tido cada vez maior prevalência, substituindo espécies gram-negativas sensíveis aos antibióticos disponíveis [6]. Constatou-se que a fonte destas infecções é, muito provavelmente, a própria microflora do hospedeiro [6].

4.2. – Fungos

Um período de neutropenia grave igual ou superior a uma semana, o uso de cateteres e a lesão mucosa secundária a QT constituem importantes fatores de risco para infecção fúngica invasiva, principalmente a disseminação hematogénica com origem na flora do próprio indivíduo [6]. Estudos têm demonstrado um aumento na incidência da fungémia em doentes

imunocomprometidos e, embora o microrganismo mais comumente isolado seja a *Candida albicans*, considera-se igualmente importante o papel de outros microrganismos não-candida como *Trichosporon beigeli*, que se encontra associado a uma maior mortalidade, e espécies *Rhodotorula*, que podem ser mais resistentes a determinados antifúngicos [6].

Alguns dos antifúngicos mais usados, como o fluconazol e o itraconazol, têm-se mostrado, na atualidade, ineficazes contra determinadas espécies de *Candida* não-*albicans*, sobretudo *C. glabrata* e *C. krusei* [6]. Mesmo os triazóis de nova geração como o voriconazol, não se mostram totalmente eficazes no tratamento da fungemia por determinadas estirpes de *C. glabrata* [6], o que se reflete num eventual cenário complexo e temeroso, caracterizado por uma mortalidade a curto-prazo bastante mais alta (rondando os 40%) para infecções fúngicas do que para infecções bacterianas [6].

Por sua vez, doentes cujo período neutropénico excede as duas semanas estão particularmente sujeitos a infeção por *Aspergillus* que, adquirem extrinsecamente, a partir do meio ambiente. Nestes casos, o órgão mais predominantemente afetado é o pulmão, no entanto pode atingir outros órgãos como os rins, o trato gastrointestinal, o coração, o fígado e o cérebro [6].

4.3. – Vírus

Os doentes neutropénicos estão igualmente sujeitos, pelo seu estado imunocomprometido, a infecções de etiologia viral que podem ser graves devido, em grande parte, à ausência de terapêutica direcionada [7].

Foram descritos diferentes tipos de vírus como participantes na NF, nomeadamente Influenza, Vírus Sincicial Respiratório (VSR), Citomegalovirus (CMV) e o Herpes Simplex Vírus (HSV), sendo este último um dos mais comuns [7].

A reativação e infecção de novo por HSV afeta cerca de 60-80% dos doentes com HSV, em estado latente, que foram submetidos a um transplante de células progenitoras hematopoiéticas ou a quem foi administrada QT de indução ou reindução (sem uso de profilaxia) para tratamento da Leucemia Aguda [7].

5 – Abordagem inicial, Exames de diagnóstico e Estratificação do Risco

5.1. – História Clínica e Exame Físico

Perante um doente com neoplasia hematológica conhecida e suspeita de NF, torna-se essencial, a correção de parâmetros vitais descompensados que possam hipoteticamente verificar-se fatais a curto ou médio-prazo [2]. De seguida, é considerada boa prática a colheita de uma história clínica completa que inclua aspetos como o tipo de neoplasia primária, a história prévia de episódios de neutropenia, o regime de QT que o doente se encontra a fazer ou aquele que fez em último lugar, a instituição de profilaxias e o uso concomitante de corticoterapia [2].

É ainda relevante documentar uma história passada de infeções por microrganismos multirresistentes, uma vez que pode influenciar o tipo de terapêutica a prescrever no episódio atual [2].

Após a exclusão ou correção de problemas cardiorrespiratórios que coloquem em perigo a vida do doente e da colheita da história clínica, devem-se pesquisar focos infecciosos de uma maneira minuciosa [2]. É de realçar que, nos doentes com neutropenia, principalmente em idosos ou imunocomprometidos de longa duração, a resposta do hospedeiro ao mecanismo infeccioso se encontra condicionada, pelo que os sinais e sintomas característicos podem não ser evidentes [2]. Para pesquisar infeção é imprescindível recorrer-se a exames laboratoriais e imagiológicos sempre tendo em consideração o contexto clínico, sendo, por exemplo,

aconselhável a realização de uma radiografia torácica e de pesquisa microbiológica quando se verificar a presença de sintomas respiratórios [8].

5.2. – Exames Laboratoriais

Em qualquer doente sujeito a regimes de QT que, possivelmente, possam resultar em neutropenia ou em casos em que se suspeita de uma NF já em desenvolvimento, é importante o diagnóstico e/ou a vigilância através de exames laboratoriais, numa primeira abordagem (Tabela 5) [2].

Tabela 5 – Abordagem inicial com exames laboratoriais a um doente com suspeita de NF.

1	Notar e documentar a presença de cateteres IV no doente
2	Pesquisar sinais e sintomas que sugiram foco infeccioso Sistema Respiratório Trato Gastrointestinal Pele Região Perineal /Corrimentos génito-urinários Orofaringe Sistema Nervoso Central
3	Tomar conhecimento de prévios resultados microbiológicos positivos, através da consulta do processo clínico
4	Investigações de rotina: Análises sanguíneas urgentes para verificar a função medular, hepática e renal Parâmetros de Coagulação Proteína C-Reativa Hemoculturas (mínimo de duas colheitas), incluindo culturas de cateteres IV Sumária de Urina e Urocultura ^a Microscopia e Cultura de Expetoração ^a Microscopia e Cultura das Fezes ^a Lesão Cutânea (Aspirado/Esfregaço/Biópsia) Radiografia Torácica
5	Investigações mais aprofundadas (neutropenia grave e/ou prolongada; após aloenxerto) TC Torácica de Alta-Resolução (se febre persistente após 72 horas de antibioterapia) Obtenção de Lavado Bronco-Alveolar
IV. intravenoso; TC Tomografia Computorizada	
^a Urocultura e Culturas de expetoração e fezes apenas em caso de suspeita de foco infeccioso nestes locais	

Adaptado de “Management of Febrile Neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines” [2]

É fundamental, desde início, realizar hemograma com leucograma, procurando obter-se a CAN, de forma a orientar a necessidade terapêutica [2,8] bem como obter a contagem plaquetar, de forma a averiguar um possível risco hemorrágico consequente à mielossupressão [8]. Para além disso, há uma necessidade de dosear a Proteína C-Reativa (PCR), realizar o estudo da coagulação e apurar o bom funcionamento multiorgânico do doente, verificando os níveis de creatinina e ureia sanguíneas, os níveis de bilirrubina total e transaminases hepáticas, bem como avaliar a presença de desequilíbrios hidro-eletrolíticos [8].

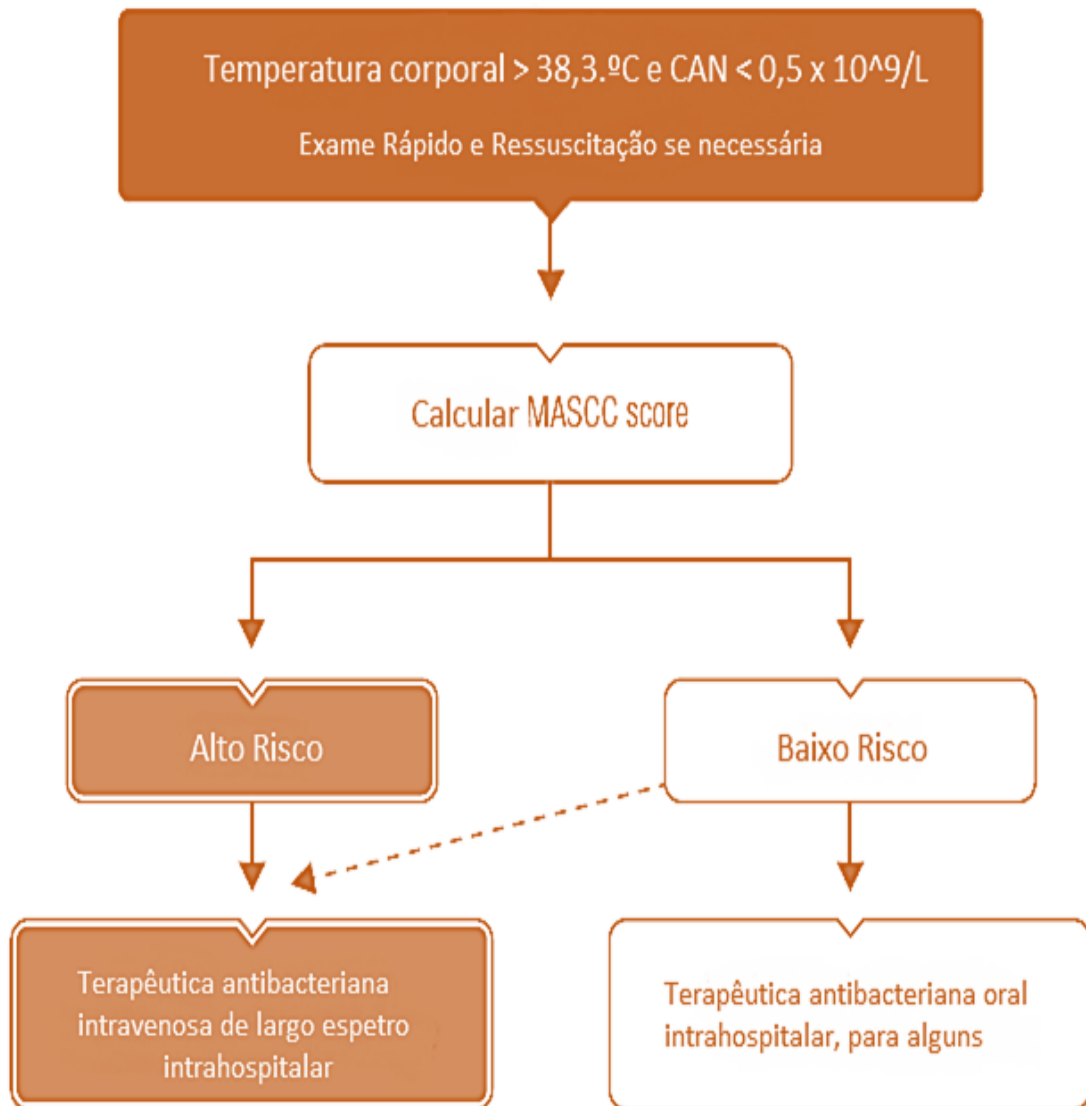
É igualmente necessário a realização de uma urocultura e também é essencial procurar indícios de septicémia colhendo sangue de duas veias periféricas ou das vias do CVC, se o mesmo estiver colocado, para se poderem realizar hemoculturas e pesquisa microbiológica [2,8].

5.3. – Estratificação do Risco

Após corrigir algum perigo imediato para a vida do doente e confirmar a situação infecciosa, deve-se invariavelmente estratificar o risco, sendo que esta estratificação ajudará, indubitavelmente, a orientar o tipo de terapêutica inicial (Esquema 1) [2]: o seu modo de administração (oral vs. endovenoso), a duração do tratamento e o local onde o mesmo se realizará (em ambulatório vs. intrahospitalar). [8].

É comum na literatura a divisão dos doentes em alto-risco (aqueles que devem receber a terapêutica empírica por via endovenosa em meio hospitalar) e em baixo-risco (aqueles que podem, presumivelmente, na melhor das hipóteses, ser tratados por via oral em ambulatório após um curto período de terapêutica endovenosa hospitalar) [8]. A maioria dos autores classifica um doente de alto risco como aquele em que se prevê um período de neutropenia superior a uma semana de duração, que possui uma $CAN \leq 0.1 \times 10^9 / L$ e/ou que possui

comorbilidades de gravidade moderada ou alta, como hipotensão, pneumonia, alterações neurológicas ou dor abdominal de novo [8]. Os doentes de baixo-risco, por sua vez, são aqueles em que se pode prever, habitualmente, um período de neutropenia curto (≤ 7 dias de duração) [8]; aqueles que se encontram hemodinamicamente estáveis, que não têm leucemia aguda, pneumonia, sinais de falência orgânica, CVC ou infecção grave de tecidos moles [2].



Esquema 1 – Abordagem inicial de um doente com Neutropenia Febril. Adaptado de “Management of Febrile Neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines” [2]

Para avaliar formalmente o risco de mortalidade de um determinado doente durante um episódio de NF é possível usar uma tabela elaborada pela *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)*, que se encontra validada e estabelece um índice prognóstico específico para a NF de acordo com a presença ou ausência de vários fatores, como a idade, a gravidade dos sintomas, a existência de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), hipotensão, desidratação, entre outros. (Tabela 6) [2].

Um score MASCC ≥ 21 , num doente, corresponde a uma probabilidade baixa de morte (< 5%) por complicações da NF, enquanto que um score MASCC < 15 equivale a um risco de morte de aproximadamente 40% [2]. No entanto, todos os doentes com um score MASCC < 21 devem ser considerados de alto-risco pelo que é aconselhável a sua admissão no hospital para início de antibioterapia empírica de largo espectro, pelo elevado risco de sépsis bacteriana [2,8].

Tabela 6 – Score Prognóstico MASCC.

Características	Score
Gravidade da Doença: sem sintomas ou sintomas ligeiros	5
Gravidade da Doença: sintomas moderados	3
Gravidade da Doença: sintomas severos	0
Sem Hipotensão (PA sistólica > 90 mmHg)	5
Sem Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	4
Tumor Sólido/Linfoma sem infecção fúngica prévia	4
Sem desidratação	3
Doente em ambulatório (no início da febre)	3
Idade < 60 anos	2
Doentes com scores ≥ 21 têm um risco baixo de complicações. Pontos atribuídos no tópico "Gravidade da Doença" não são cumulativos. Desta forma, máximo score teórico é 26.	
PA. Pressão Arterial	

Adaptada de "Management of Febrile Neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines" [2]

6 – Critérios de Mau Prognóstico e Complicações

6.1. – Critérios de Mau Prognóstico

A NF é uma complicação que deve ser expectável pelo médico assistente e uma emergência oncológica cuja mortalidade pode ser significativa, rondando os 10% em meio hospitalar, independentemente do uso atempado da antibioterapia [2]. Na globalidade, a mortalidade por NF e pelas suas complicações em doentes com Leucemia Aguda, é de cerca de 20-26% durante os primeiros dois meses após o diagnóstico e de cerca de 2-10% durante o regime de QT de Indução [2].

Vários aspetos são responsáveis por uma maior ou menor probabilidade de morte num doente com NF já estabelecida, tornando-se indispensável avaliar a gravidade da situação clínica e estratificar o risco, tendo em consideração os fatores preditivos de mortalidade que, se presentes, irão conduzir a um pior prognóstico e a uma diminuição da sobrevivência global.

O prognóstico tende a ser mais adverso se houver uma bacteriémia documentada, sendo substancialmente pior se existirem hemoculturas positivas para uma bactéria Gram-negativa (18% de mortalidade) vs. uma Gram-positiva (5% de mortalidade) [2]. O nível de bilirrubina total sérica superior a 1,5 mg/dL correlacionou-se também com um aumento da mortalidade, bem como um nível de creatinina sérica superior a 1,2 mg/dL [9]. A existência de foco infeccioso [2] como por exemplo a presença de infiltrados na radiografia torácica, indicando uma possível pneumonia [9] é igualmente um fator preditivo de mortalidade. O recurso a transfusões de múltiplos componentes sanguíneos (vs. transfusões de apenas um componente) também aumenta o risco de morte, evidenciando maior gravidade clínica [9].

6.2. – Complicações

Segundo um estudo retrospectivo (Carmona-Bayonas et al, 2011) envolvendo 861 doentes com NF observados em regime de *out-patient*, durante o período de 1996 e 2004, constatou-se que 80% destes doentes, correspondente a 692, se apresentavam aparentemente estáveis no momento do diagnóstico e que apenas 169 se apresentaram, desde início, com complicações que requeriam estabilização imediata [10]. Todos foram, à partida, internados e dos 692 doentes com NF que não requereram medidas emergentes de ressuscitação, cerca de 51 doentes acabaram por desenvolver complicações intra-hospitalares [10].

As complicações mais frequentes num subgrupo de doentes neste estudo foram a insuficiência respiratória aguda, a hipotensão, possivelmente consequência de choque e a lesão renal aguda (Tabela 7) [10]. Foram documentados nove óbitos, sete dos quais com etiologia comprovadamente infecciosa [10].

Tabela 7 – Complicações possíveis em contexto de NF.

Complicação	n (%)^a
Insuficiência Respiratória Aguda	27 (28)
Choque / Hipotensão	25 (26)
Lesão Renal Aguda	11 (11)
Morte	9 (9.5)
Alteração do Estado Mental	6 (6.3)
Insuficiência Cardíaca Aguda	4 (4.2)
Hemorragia Grave	4 (4.2)
Abdomen Agudo	3 (3.1)
Arritmia	2 (2.1)
Coagulação Intravascular Disseminada	2 (2.1)
Angina Instável	1 (1)

Adaptado de “Prognostic Evaluation of Febrile Neutropaenia in apparently stable adult cancer patients” [10]

Num outro estudo mais recente, realizado pelos mesmos autores (Carmona-Bayonas et al, 2015), continuou a verificar-se a importância do choque, insuficiência respiratória aguda e lesão renal aguda como principais complicações da NF [11].

7 - Tratamento do quadro infeccioso e Vigilância

7.1. – Antibioterapia Empírica em doentes de Baixo-Risco

Os doentes de baixo-risco são tratados maioritariamente com uma associação de fluoroquinolona com um beta-lactâmico [2] (Esquema 2). Embora este regime terapêutico não se tenha verificado superior a uma quinolona usada isoladamente como a moxifloxacina, o mesmo tem sido preferido devido a um aumento relativo da incidência de infeções por bactérias Gram-positivas [2].

É igualmente importante ponderar a eventual profilaxia, sendo uma contraindicação o uso de quinolonas como terapêutica empírica, quando a mesma classe foi utilizada como agente profilático [2].

7.2. – Antibioterapia Empírica em doentes de Alto-Risco

Os doentes classificados como alto-risco requerem, praticamente na sua totalidade, internamento hospitalar para se poder realizar antibioterapia de largo-espectro por via endovenosa [8], devido à possibilidade de desenvolvimento de sépsis [2].

Empiricamente, é aconselhado o uso de um antibiótico beta-lactâmico com ação anti-pseudomonas em monoterapia, tendo várias opções disponíveis como cefepime, meropenem, imipenem/cilastina ou piperacilina/tazobactam [8] (Esquema 2). Contudo, é essencial prestar-se atenção ao perfil microbiológico mais comum e padrões de resistência do local de

internamento, podendo ser necessário o uso de um antibiótico que cubra *MRSA* ou bactérias Gram-negativas multirresistentes [2].

7.3. – Tratamento de Complicações e Infecções por microrganismos multirresistentes

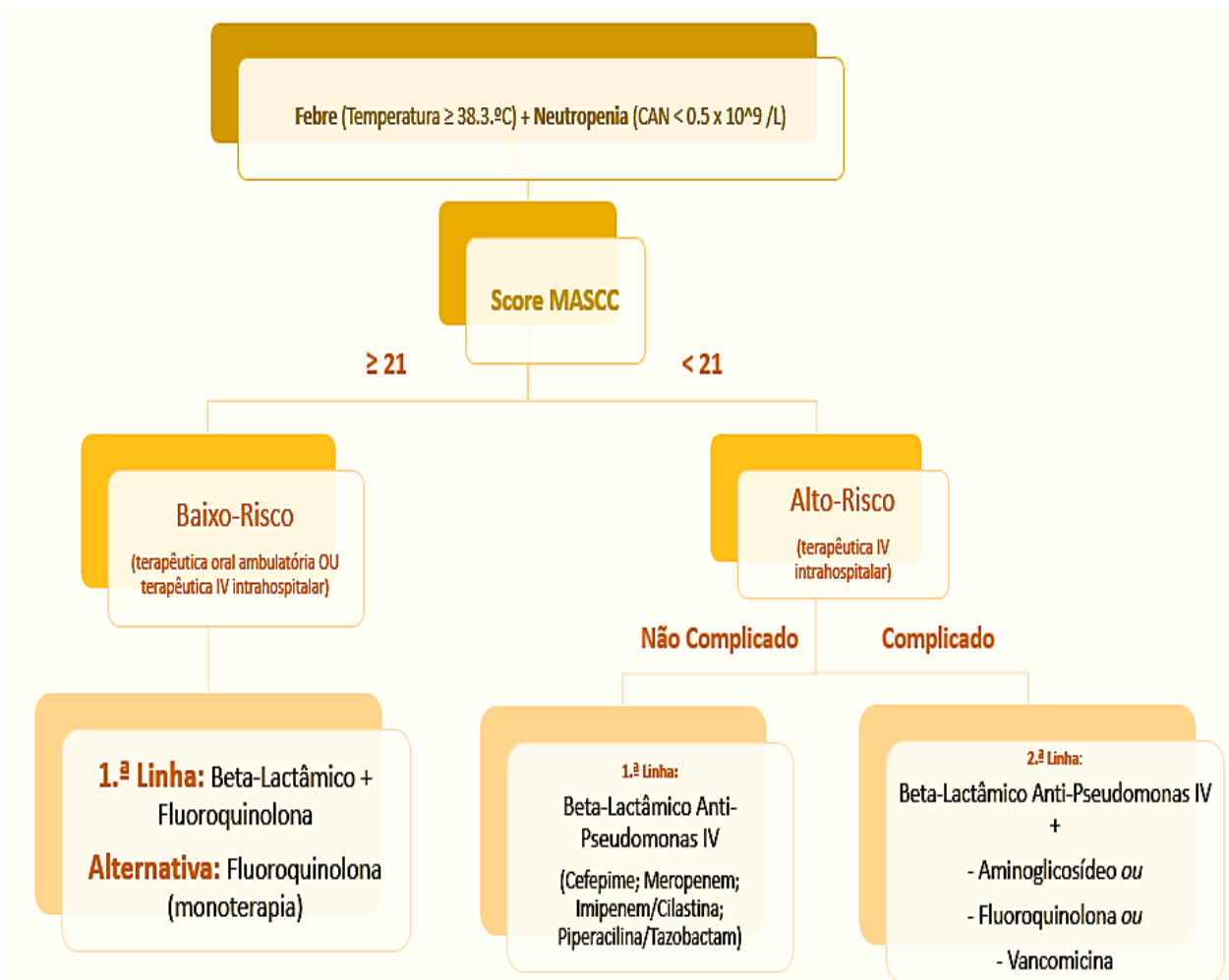
Nos doentes de alto-risco com complicações comprovadas (e.g.: pneumonia ou hipotensão) ou documentada resistência ao regime empírico é aconselhável adicionar um segundo antibiótico, passando, então, a efetuar-se uma terapêutica dupla com um fármaco beta-lactâmico anti-pseudomonas e um aminoglicosídeo, uma fluoroquinolona ou vancomicina [8] (Esquema 2). Habitualmente, é desaconselhado o uso de antibióticos contra cocos Gram-positivos aeróbios, como a vancomicina, como parte do regime terapêutico inicial para a NF, reservando-se o seu uso para situações clínicas concretas que são, na sua essência, consideradas complicadas [8]. São exemplos a instabilidade hemodinâmica, a infeção associada a cateter, a pneumonia ou a infeção grave dos tecidos moles [8].

Quando o doente apresenta fatores de risco para infeções por microrganismos *multidrug-resistant* (MDR), nomeadamente infeção prévia por um organismo deste tipo ou internamento num hospital com elevado grau endémico, ou quando a hemocultura é positiva para uma bactéria MDR, estando o doente sujeito a complicações graves, é natural que se deva ponderar alterações à antibioterapia empírica [8]. Os agentes mais frequentemente identificados nestas situações são: *MRSA*, *Enterococcus* resistente à Vancomicina (VRE), KPC e bactérias gram-negativas ESBL [8].

Para a infeção por *MRSA*, recomenda-se adicionar vancomicina, linezolid e daptomicina à antibioterapia empírica, sendo o linezolid e a daptomicina também as escolhas

quando se suspeita de infecção por VRE [8]. No caso de infecção por KPC, os antibióticos com maior eficácia são a associação polimixina/colistina ou a tigeciclina e, caso exista suspeita de infecção por gram-negativas ESBL, é aconselhado o uso, desde o início, de um carbapenem [8].

Nos doentes que tenham história de alergia à penicilina, pode optar-se pela utilização de cefalosporinas empiricamente, que são, na sua maioria bem toleradas [8]. Contudo, quando os antecedentes de alergia são graves e/ou repetitivos é preferível o uso empírico de ciprofloxacina ou aztreonam associado a vancomicina [8].



Esquema 2 – Resumo do Tratamento da NF.

7.4. – Vigilância e Duração da Terapêutica

Os doentes com NF devem ser vigiados para sinais de deterioração clínica, sendo necessário observar os doentes que se mostraram, desde início, clinicamente instáveis a cada 2 ou 4 horas [2]. Devem-se requerer medições frequentes da temperatura corporal bem como contagem de neutrófilos, o que nos dá uma perspetiva indireta da recuperação da medula óssea [2].

Em doentes com neutropenia comprovada e suspeita de infeção é recomendado o uso de antibióticos empiricamente *ab initio*, devendo os mesmos ser continuados até haver uma recuperação da neutropenia ou até deixarem de ser clinicamente necessários [8]. Já nos doentes com uma infeção clínica e microbiologicamente documentada, a duração do uso dos antibióticos depende principalmente do tipo de microrganismo envolvido, do seu perfil de virulência e resistência e do local da infeção [8].

Os principais critérios para descontinuação da terapêutica ou alteração para administração por via oral são a recuperação da CAN, a ausência de sintomas, apirécia há mais de dois dias e hemoculturas continuamente negativas [2]. Mesmo que não haja recuperação da CAN acima do valor base para neutropenia, a terapêutica pode ser descontinuada em 5-7 dias se o doente se mantiver apirético nesse período de tempo [2]. No entanto, caso seja um doente de alto risco com Leucemia Aguda submetido a QT intensiva, não é comum nem aconselhado interromper a antibioterapia empírica antes dos 10 dias ou, principalmente, antes de uma recuperação da CAN [2].

Quando o doente permanece com febre apesar da terapêutica, é aconselhado manter a antibioterapia até haver sinais de recuperação medular, visível quando a CAN sobe acima de $0.5 \times 10^9 / L$ [8]; e a repetição de exames laboratoriais e de imagem [2].

Em doentes de alto risco com persistência da febre, apesar do uso de antibioterapia durante uma semana, deve-se considerar a possibilidade de infeção fúngica invasiva, sendo recomendável a sua pesquisa e a instituição empírica de um antifúngico [8].

Nos doentes de baixo risco, por oposição, tem sido cada vez mais ponderada a alta precoce e a alteração da via de administração da antibioterapia (via oral em ambulatório), por razões económicas e mesmo de segurança para o doente, de forma a diminuir as infeções nosocomiais [2].

8 – Profilaxia de infeções em doentes de risco

8.1. – Antibacteriana

A antibioterapia profilática é utilizada há décadas em doentes sob QT, para prevenção de episódios NF [2], tendo o cotrimoxazol um importante papel até à década de 90, a partir da qual foi substituído em grande escala pela classe das Fluoroquinolonas [2], embora no CHUC ainda se use em profilaticamente este fármaco, na grande maioria das situações.

Este uso generalizado das fluoroquinolonas como método preventivo de infeção tem sido alvo de crítica por muitos clínicos, pois apesar dos claros benefícios anti-infecciosos, tem-se assistido, ao mesmo tempo, ao aparecimento de estirpes resistentes, que têm colocado em causa a utilidade da profilaxia [2]. As novas *guidelines* da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* e da *American Society of Clinical Oncology* recomendam o uso profilático de levofloxacina ou ciprofloxacina em monoterapia apenas em doentes de alto risco, com uma expetável neutropenia grave prolongada, sendo contraindicada a profilaxia de doentes de baixo risco com um provável período neutropénico de duração inferior a sete dias [2, 8].

8.2. – Antifúngica

A profilaxia antifúngica com fármacos, como fluconazol, itraconazol, voriconazol, micafungina ou caspofungina, encontra-se recomendada apenas para doentes de alto risco que tenham sido submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas ou a quem tenha sido administrado QT intensiva para a Leucemia Aguda [8].

Por sua vez, a profilaxia para infeções pelo género *Aspergillus* com posaconazol deve ser considerada apenas em doentes com ≥ 13 anos de idade que tenham sido submetidos a um regime de QT intensiva para LMA ou Síndrome Mielodisplásica [8].

8.3. – Antiviral

A profilaxia antiviral, usando fármacos como aciclovir ou valaciclovir, encontra-se recomendada para doentes previamente seropositivos para um determinado vírus e que sejam submetidos a QT de indução para Leucemia com um agente depletor de células T (e.g.: fludarabina), ou sob corticoterapia de alta dose, ou que tenham um tempo prolongado de neutropenia ou que tenham sido submetidos a um transplante de células estaminais hematopoiéticas [7, 8].

8.4. - Vacinas

É extremamente importante num doente com comprometimento do sistema imunitário ter em conta a administração de vacinas como medida profilática, estando recomendadas vacinas contra o vírus Influenza, a vacina antipneumocócica, antimeningocócica e contra o Vírus do Papiloma Humano (HPV) [7]. Está contraindicada a administração de vacinas vivas atenuadas até três meses após o término do ciclo de QT ou radioterapia [7]. Recomenda-se a

vacinação até duas semanas antes de iniciarem a terapêutica citotóxica, que irá interferir com a aquisição da imunidade conferida pelo esquema vacinal [7].

8.5. – G-CSF

A decisão da adição de filgrastim ou pegfilgrastim como parte da profilaxia primária depende da consideração de vários fatores [2].

É aconselhado o uso de fatores de crescimento hematopoiéticos se o regime de QT instituído acarretar um risco superior a 20% para o desenvolvimento de episódios de NF, se o doente apresentar infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ou se tiver sido sujeito a radioterapia em doses mielossupressoras [2]. Os fatores de crescimento de colónias de granulócitos apresentam uma taxa de sucesso superior a 50% após o primeiro ciclo de QT, sem efeitos adversos graves [2].

OBJETIVO

Pretende-se, primariamente, proceder a uma revisão de conhecimentos no diagnóstico e tratamento da NF, complementando-a com uma análise retrospectiva de uma população selecionada de doentes com Leucemia, internados no Serviço de Hematologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Propõe-se avaliar os principais dados referentes aos mesmos, nomeadamente fatores epidemiológicos e clínicos com capacidade de influenciar o curso da doença: sexo, idade, tipo de patologia oncológica de base e terapêutica implementada, número de dia de internamento, de neutropenia grave e com febre, período de tempo com NF estabelecida, microrganismo envolvido na infeção, qual ou quais os agentes antimicrobianos escolhidos, durante quanto tempo foram realizados e a ocorrência, ou não, de óbito por causa infecciosa.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 39 doentes com Patologia Aguda internados no Serviço de Hematologia do CHUC, desde novembro de 2015 a janeiro de 2017, que vieram a desenvolver NF, como consequência do regime de QT implementado no internamento.

Os dados foram colhidos consultando os processos clínicos individuais dos doentes, bem como a carta de alta respetiva ao primeiro internamento do ano de 2016, em que foi comprovado o diagnóstico de NF. Tendo estes doentes tido múltiplos internamentos ao longo deste período de tempo, de forma a receberem vários ciclos de QT, e tendo tido, consequente ao tratamento, mais do que um episódio de NF ao longo de todo o ano, optou-se por se recolher a informação referente apenas ao primeiro episódio de NF que cada doente apresentou em 2016, de forma a uniformizar os dados e a simplificar a análise dos mesmos.

A observação das cartas de alta e dos processos clínicos únicos permitiu obter os dados pessoais como idade e sexo de cada doente, informações relativamente à patologia hematológica e ao regime de QT instituído no internamento aquando o seu primeiro episódio de NF de 2016.

Procurou-se, de seguida, identificar o número de dias de neutropenia grave e de febre que cada doente teve, consultando os hemogramas e contagens leucocitárias, realizadas durante o internamento bem como os diários clínicos, de forma a poder extrapolar o número de dias em que ocorreu a neutropenia febril propriamente dita. Devido ao facto de muitos doentes não apresentarem uma contagem de neutrófilos diária, resolveu-se considerar como neutropenia grave todos os dias em que o doente apresentasse uma contagem leucocitária inferior a $1,5 \times 10^9 /L$ ou, preferencialmente, caso estivesse disponível, uma contagem de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9 /L$.

Para além disso, analisou-se a duração total do internamento em questão e qual(is) o(s) microrganismo(s) envolvido(s) na infeção. Seguidamente, verificaram-se quais os fármacos antimicrobianos prescritos, o número de dias em que se realizou antibioterapia, o número de antibióticos usados em cada caso, o recurso a fatores de crescimento hematopoiéticos e o desfecho do internamento para cada doente, com particular atenção se o mesmo culminou num óbito de etiologia infecciosa.

O trabalho estatístico foi realizado com recurso ao software *IBM SPSS Statistics* versão 24.

RESULTADOS

A amostra é constituída por 15 doentes do sexo feminino (38,5%) e 24 doentes do sexo masculino (61,5%) (Gráfico 1), apresentando uma média etária populacional de $56,4 \pm 14,4$ anos (Tabela 8), com uma idade mínima de 22 anos (2,56%) e uma idade máxima de 79 anos (2,56%) (Gráfico 2). As mulheres têm uma média de idades de $52,3 \pm 16,3$ anos e os homens apresentam uma média etária de $59,0 \pm 12,8$ anos.

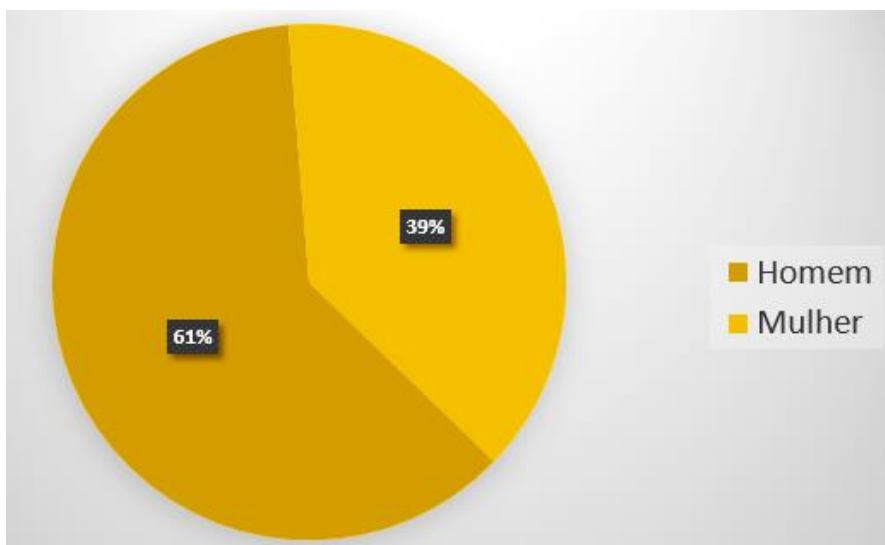


Gráfico 1 – Frequência de doentes por sexo

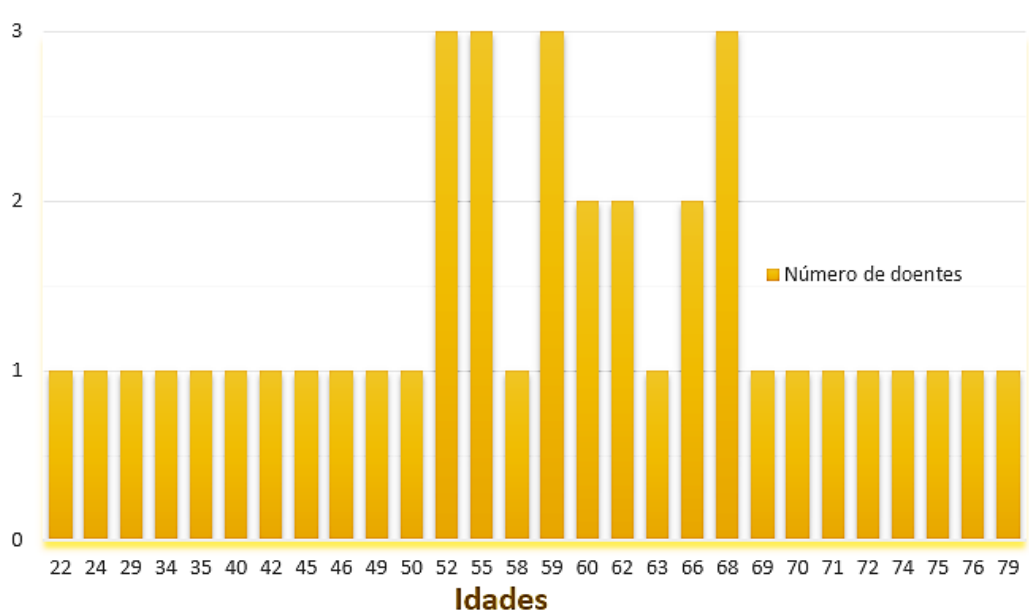


Gráfico 2 – Frequência de doentes por idade

Tipo de Doença Oncológica de Base

No total são relatados 14 subtipos diferentes de patologia hemato-oncológica (Gráfico 3), sendo que a maioria dos doentes apresenta Patologia Aguda, em particular Leucemia Aguda de linhagem mieloide (84,5%), sendo o subtipo mais observado na população em estudo a LMA com alterações relacionadas com a Mielodisplasia (AML with myelodysplasia related-changes), acometendo cerca de 26% dos doentes estudados (n=10). A segunda patologia mais observada foi a LMA com mutação *NPM1* (AML with mutated *NPM1*) que, por sua vez, afeta cerca de 18% destes doentes (n=7). Além do referido, um dos doentes em estudo apresenta Leucemia Aguda de Linhagem Ambígua, dois doentes apresentam uma Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA com cromossoma filadélfia (PH) positivo e LLA comum), dois apresentam uma Leucemia Plasmocítica e um tem o diagnóstico de Neoplasma de Células Dendríticas Plasmocitóides Blásticas.

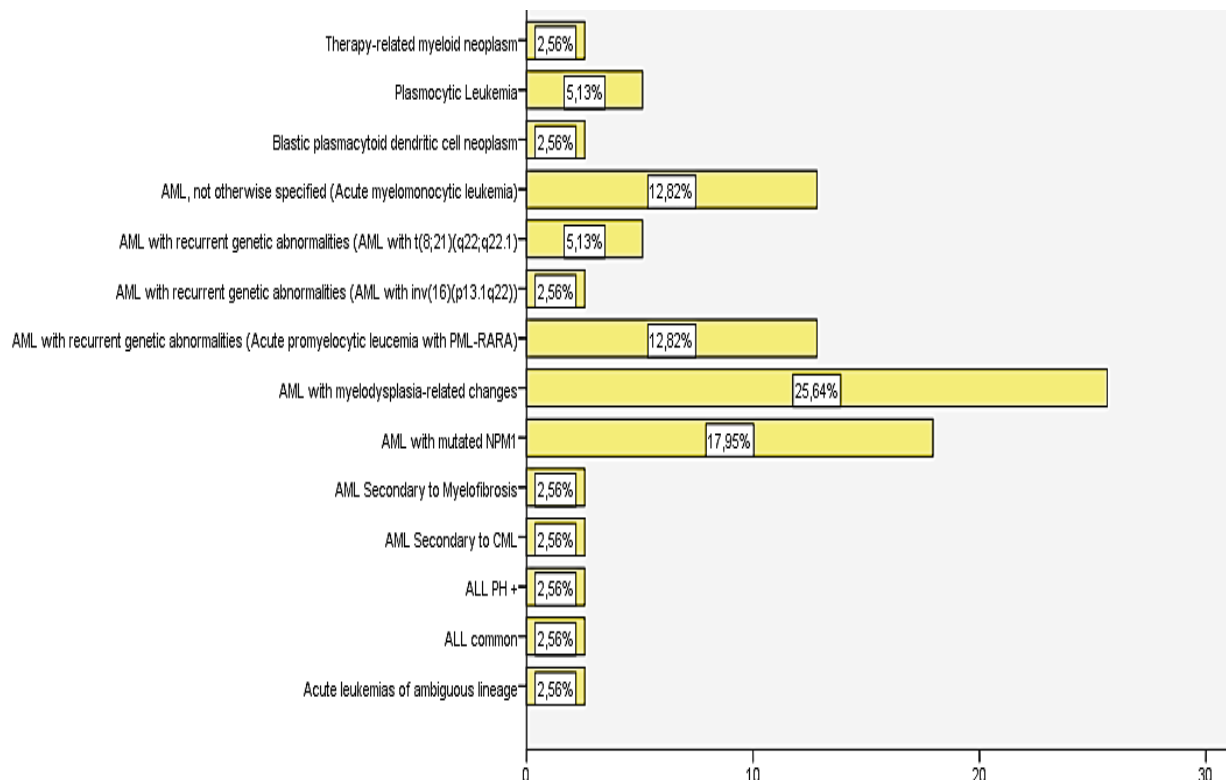


Gráfico 3 – Tipos de Patologia Oncológica de Base

Número de dias de Internamento

No grupo de doentes em estudo, observou-se que o número mínimo de dias de internamento foi de 7 e o máximo foi de 64 dias. Os números de dias de internamento que aparecem mais frequentemente correspondem a 32, 36 e 38 dias (7,7% cada), calculando-se uma média de $35,2 \pm 13,0$ dias e uma mediana de 34 dias (Tabela 8).

Tabela 8 – Médias, Medianas, Modas e Desvios-Padrão. a. Há várias modas. O menor valor é mostrado.

	N		Média	Mediana	Moda	Desvio Padrão
	Válido	Omisso				
Idade	39	0	56,44	59,00	52 ^a	14,429
N.º de Dias de Internamento	39	0	35,15	34,00	32 ^a	13,035
Número de Antibióticos Usado no Internamento	39	0	3,87	4,00	5	1,95
Tempo de Terapêutica Antimicrobiana Total	39	0	19,82	18,00	16	9,411
N.º de Dias com Febre	39	0	11,00	10,00	4	7,567
N.º de dias com Neutropenia grave	39	0	20,79	19,00	18	10,165
N.º DE DIAS COM NEUTROPENIA FEBRIL	39	0	7,69	5,00	4	4,764

Regime de QT instituído

Do número total de doentes neste estudo, verificou-se que a maioria (n=24) tinha sido internada para realizar um regime de QT de Indução, encontrando-se 2 doentes a realizar um esquema de reindução e 13 doentes a cumprir um protocolo de consolidação (Gráfico 4). Concluiu-se que o protocolo de quimioterapia de indução mais frequente, realizado em 10 dos 39 doentes (25,6%), foi o regime 3+7 de Indução, utilizando Idarrubicina e Citarabina.

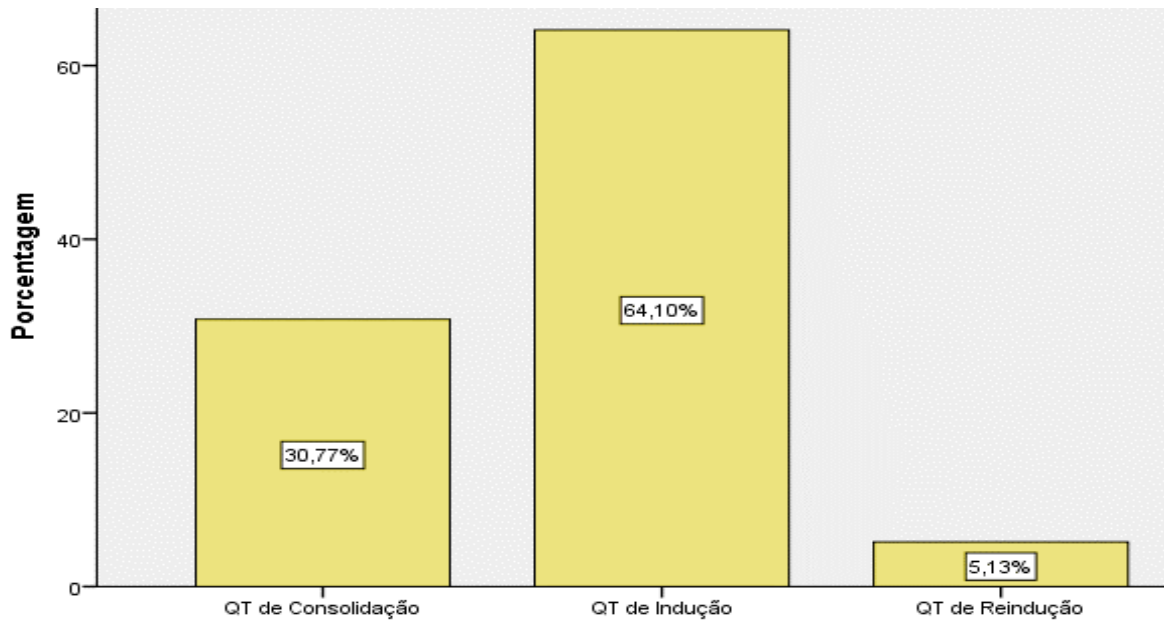


Gráfico 4 – Regimes de QT implementado

Número de dias de Neutropenia Grave, Febre e NF

Foi essencial procurar estabelecer, para cada doente, quais os dias em que o mesmo tinha apresentado uma contagem de neutrófilos menor que $0,5 \times 10^9 /L$ e/ou uma contagem de leucócitos no hemograma simples inferior a $1,5 \times 10^9 /L$, fatores considerados definidores de neutropenia grave, nesta análise. Concluiu-se que 18 dias de neutropenia foi o número de dias observado um maior número de vezes (n=4), em cerca de 10,3% dos doentes (Gráfico 5), calculando-se uma média de dias de neutropenia de $20,8 \pm 10,2$ (Tabela 8).

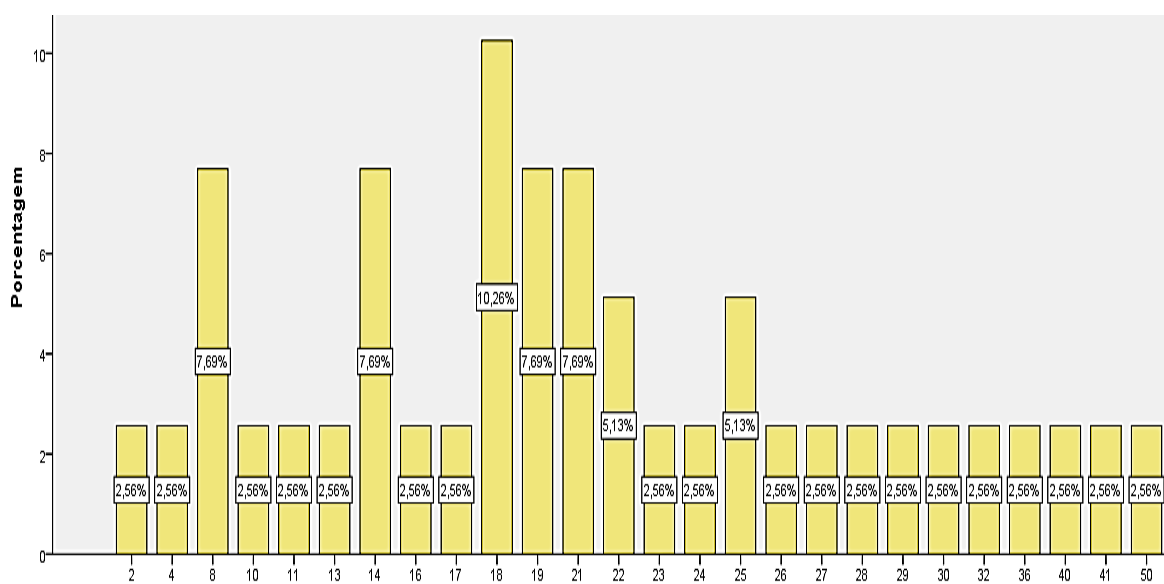


Gráfico 5 – Número de dias de Neutropenia Grave

O máximo número de dias de neutropenia observado foi de 50 dias e o mínimo número de dias observado foi de 2 dias (Gráfico 5).

Posteriormente, consultaram-se os diários clínicos correspondentes ao período de internamento escolhido para cada um dos 39 doentes, procurando-se estabelecer quais os dias em que foram objetivados picos febris.

Constatou-se que 4 dias foi o número de dias de febre observado mais vezes (em 5 doentes) (Tabela 9) e que pouco mais de 50% dos doentes em estudo apresentavam 10 ou menos dias de febre na totalidade do período de internamento, sendo a mediana de 10 (Tabela 8).

Tabela 9 – Número de dias de Febre em internamento

	Frequência (n)	Percentagem	Percentagem cumulativa
N.º de Dias de Febre	2	3	7,7
	3	1	2,6
	4	5	12,8
	5	4	10,3
	6	3	7,7
	8	2	5,1
	9	1	2,6
	10	3	7,7
	11	1	2,6
	14	3	7,7
	15	4	10,3
	17	4	10,3
	18	1	2,6
	21	1	2,6
	25	1	2,6
	31	2	5,1
Total	39	100,0	

O número máximo de dias com febre foi observado em 2 doentes (5,1%) e corresponde a 31 dias; e o número mínimo corresponde a 2 dias de febre e foi observado em 3 doentes (7,7%) (Tabela 9). Em média, verificou-se que os doentes apresentaram $11,0 \pm 7,6$ dias de febre (Tabela 8).

Após se estabelecer quais os dias em que cada doente apresentou neutropenia grave e quais os dias em que foi objetivada a febre, obteve-se, através da sobreposição destes dados, quais os dias em que o doente teve comprovadamente NF.

Constatou-se que 4 dias de NF foi o número observado em mais doentes (20,51%), sendo que o número máximo de dias encontrado foi de 18 dias e o mínimo de 2 dias (Gráfico 6). Após a análise dos dados, verificou-se que a maioria dos doentes apresenta 6 ou menos dias de NF durante os seus internamentos, calculando-se uma média de $7,7 \pm 4,8$ dias (Tabela 8).

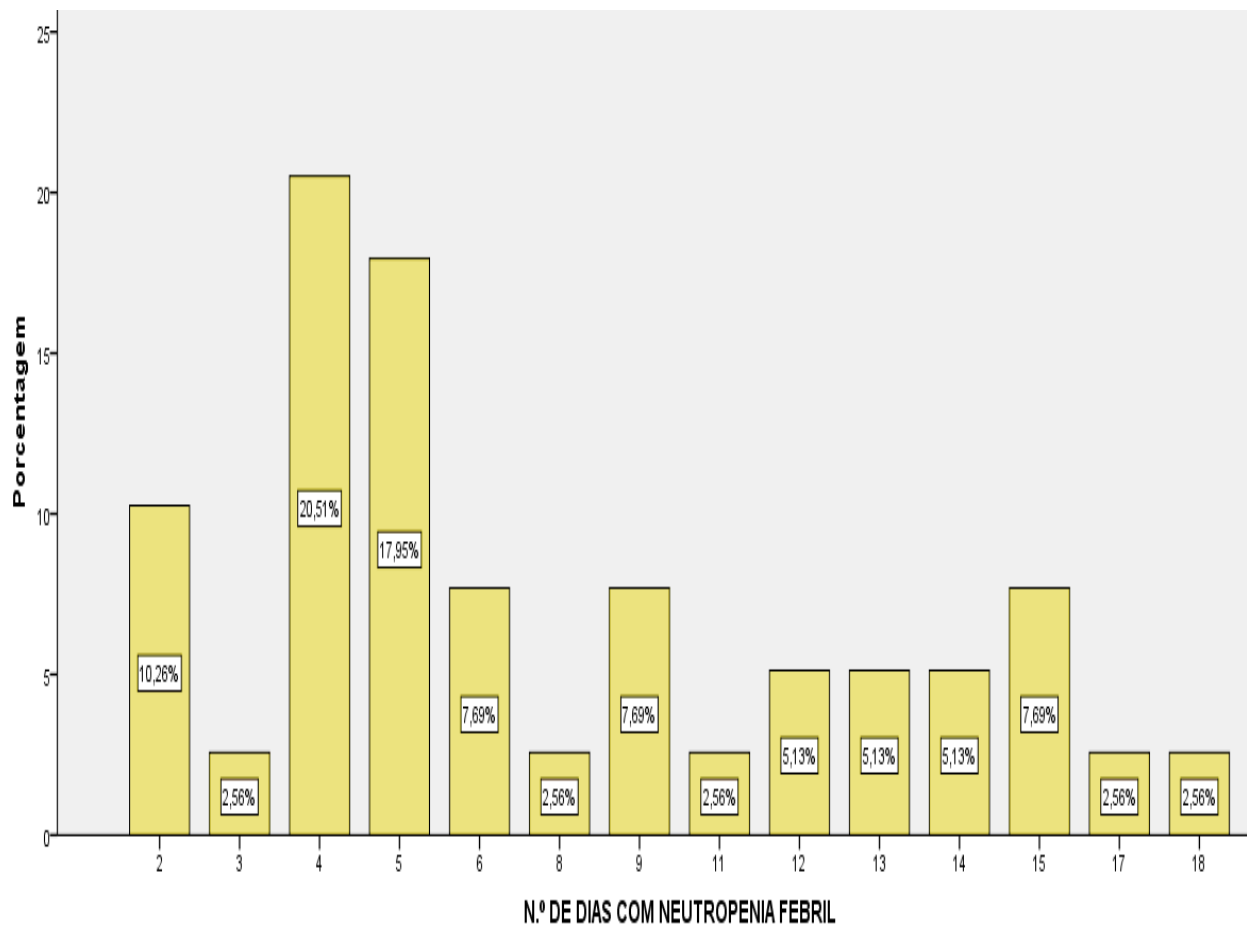


Gráfico 6 – Número de dias de NF estabelecida em internamento

Microrganismos isolados em cultura

Para diagnóstico etiológico da infecção, após se ter verificado NF durante o internamento, os doentes foram submetidos a vários tipos de culturas, incluindo hemoculturas, uroculturas e culturas da expetoração. Após a análise dos dados (Gráfico 7) concluiu-se que, numa percentagem significativa de casos (33,33%), correspondente a 13 doentes, não se conseguiu identificar o microrganismo responsável. Contudo, dos microrganismos identificados, os observados num maior número de vezes foram a *Klebsiella pneumoniae* e a *E. coli* (7,69% dos doentes em cada caso), seguidos pelo *S. aureus* meticilina-sensível e pelo *MRSA* (5,13 % dos casos, cada um).

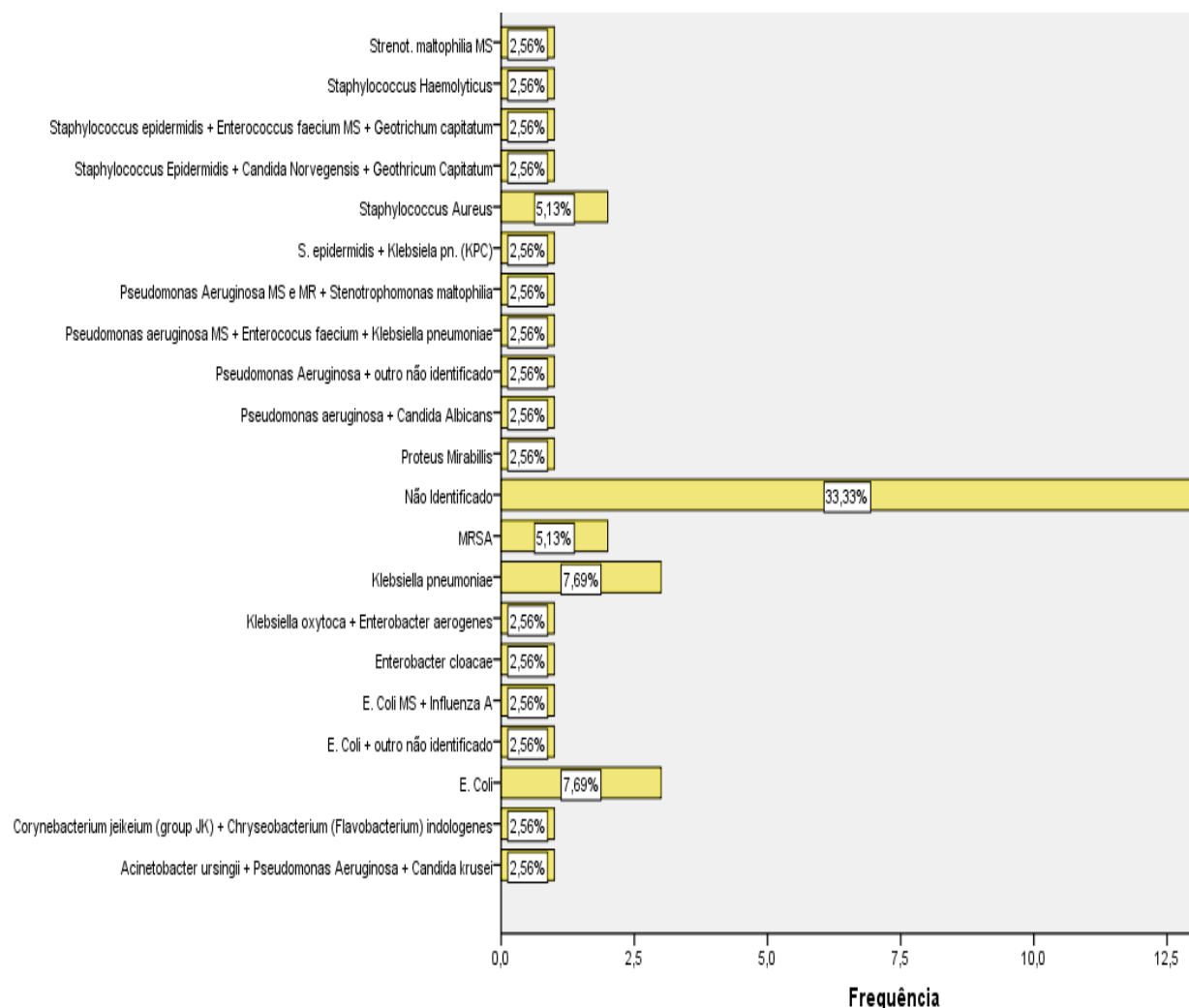


Gráfico 7 – Frequência e Percentagem dos Microrganismos isolados em cultura

É também relevante mencionar que numa percentagem importante de doentes (30,7%) se conseguiu isolar em diferentes culturas, ao longo do internamento, mais do que um microrganismo, ressaltando-se o facto de que algumas das espécies identificadas, como *S. epidermidis*, são, provavelmente, resultado de contaminação cultural e não se traduzem numa verdadeira infeção.

Regime Terapêutico Antimicrobiano Escolhido

Para tratamento da infeção, após a inicial prescrição de antibioterapia empírica, escolheu-se manter ou alterar a tabela terapêutica, dependendo do microrganismo isolado e do seu perfil de resistência.

Cerca de 59% dos doentes receberam 4 ou menos antibióticos durante o internamento e um regime com 5 antibióticos diferentes, administrados sequencialmente, foi o escolhido o maior número de vezes, em 8 doentes diferentes, sendo que um regime antibiótico em monoterapia foi implementado em apenas 5 doentes (12,8%) (Tabela 10).

Tabela 10 – Número de Antibióticos prescritos em internamento

		Frequência (n)	Percentagem	Percentagem cumulativa
N.º de Antibióticos Prescritos	1	5	12,8	12,8
	2	7	17,9	30,7
	3	5	12,8	43,5
	4	6	15,4	58,9
	5	8	20,5	79,4
	6	4	10,3	89,7
	7	3	7,7	97,4
	8	1	2,6	100,0
	Total	39	100,0	

O antibiótico mais frequentemente prescrito foi, indubitavelmente, a Piperacilina/Tazobactam, tendo sido prescrito em praticamente todos os doentes (94,9%). O seu uso em monoterapia foi realizado em 5 doentes, o que equivale a 12,8% (Gráfico 8).

É importante mencionar que muitos destes antibióticos não foram prescritos em simultâneo mas sim sequencialmente, ao longo do internamento verificando-se por vezes alguma sobreposição entre alguns deles durante um determinado período de tempo, ressalvando-se, contudo, o facto de beta-lactâmicos como Meropenem, Piperacilina/Tazobactam e Ceftazidima nunca terem sido administrados em simultâneo.

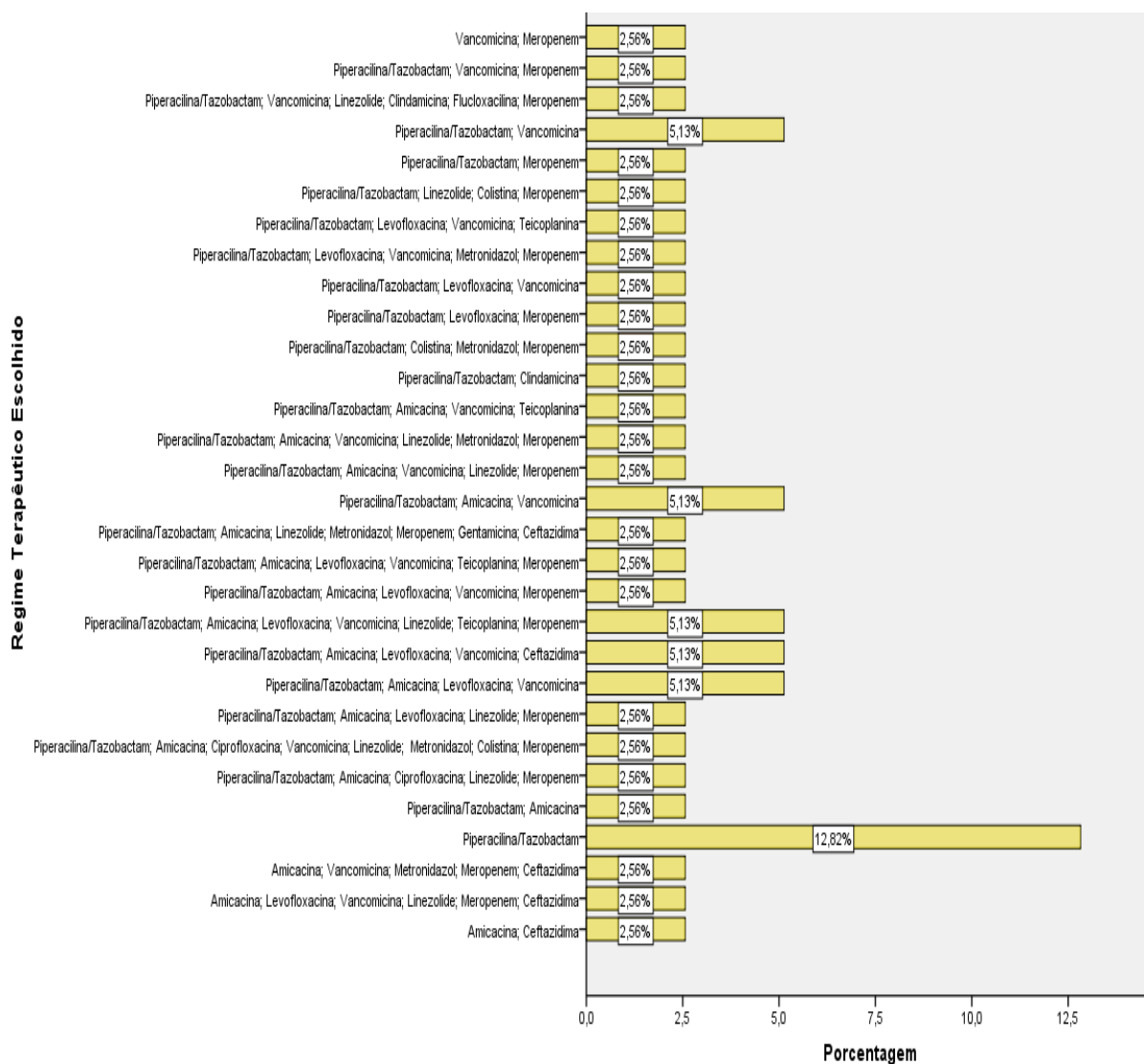


Gráfico 8 – Antibióticos prescritos sequencialmente ao longo do internamento

Número total de dias de Antibioterapia

Relativamente ao número de dias em que cada doente se manteve sob antibioterapia, constatou-se que 10 e 16 dias foram os períodos de tempo mais frequentemente observados, verificando-se em cerca de 10% dos doentes. O número mínimo de dias de duração da antibioterapia foram 5 e o máximo foi de 41 dias (Gráfico 9). No geral, em média, a antibioterapia manteve-se durante $19,8 \pm 9,4$ (Tabela 8).

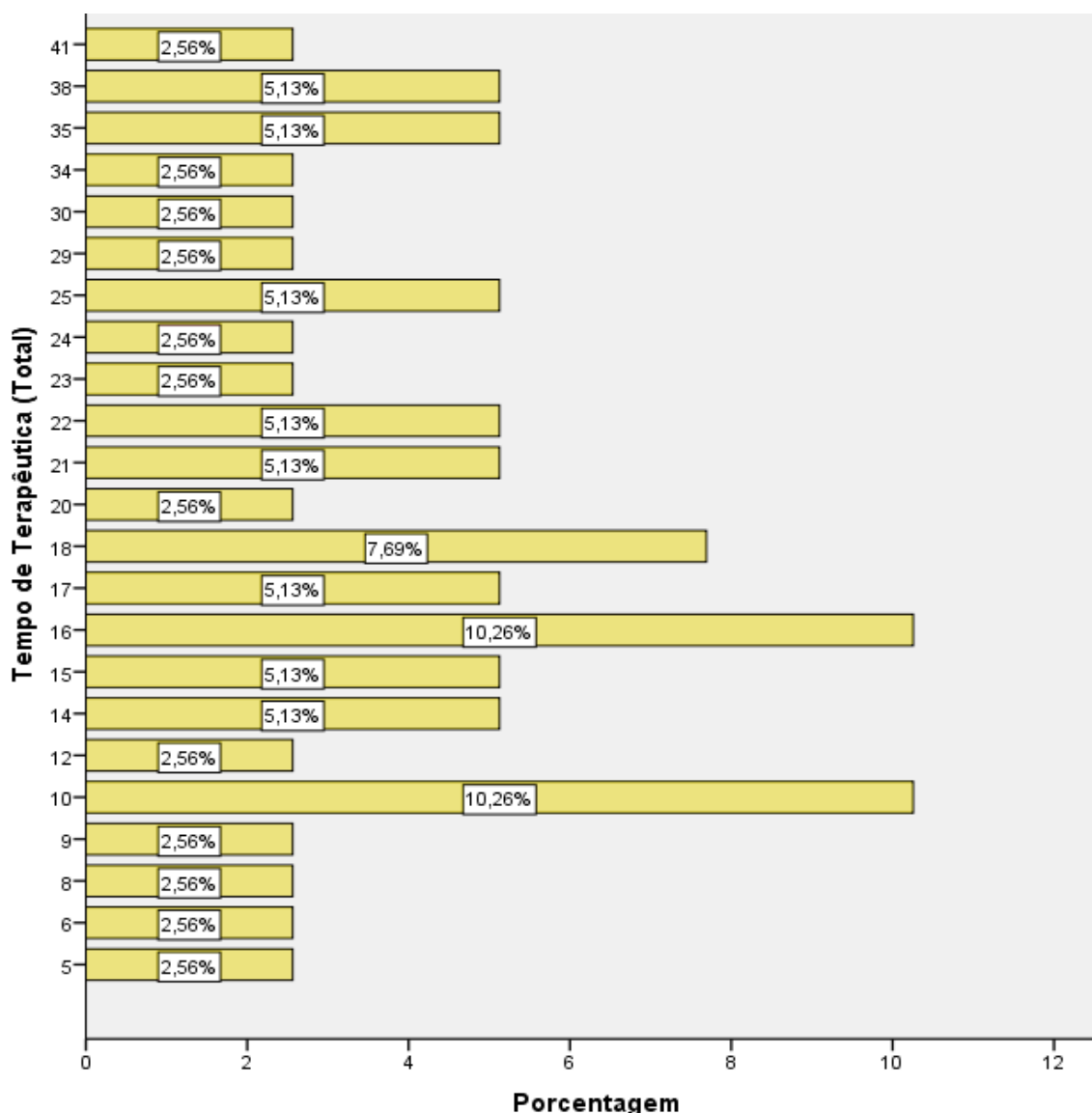


Gráfico 9 – Número total de dias em que os doentes se mantiveram sob antibioterapia

Fatores de Crescimento de Granulócitos

O uso de G-CSF com o objetivo de aumentar a contagem leucocitária, em associação com a antibioterapia, após se verificar analiticamente a neutropenia, foi realizado apenas em 7 doentes, correspondente a 17,95% dos doentes em questão, tendo-se optado pela não utilização deste tipo de fármacos numa grande maioria dos doentes (82,05%) (Gráfico 10).

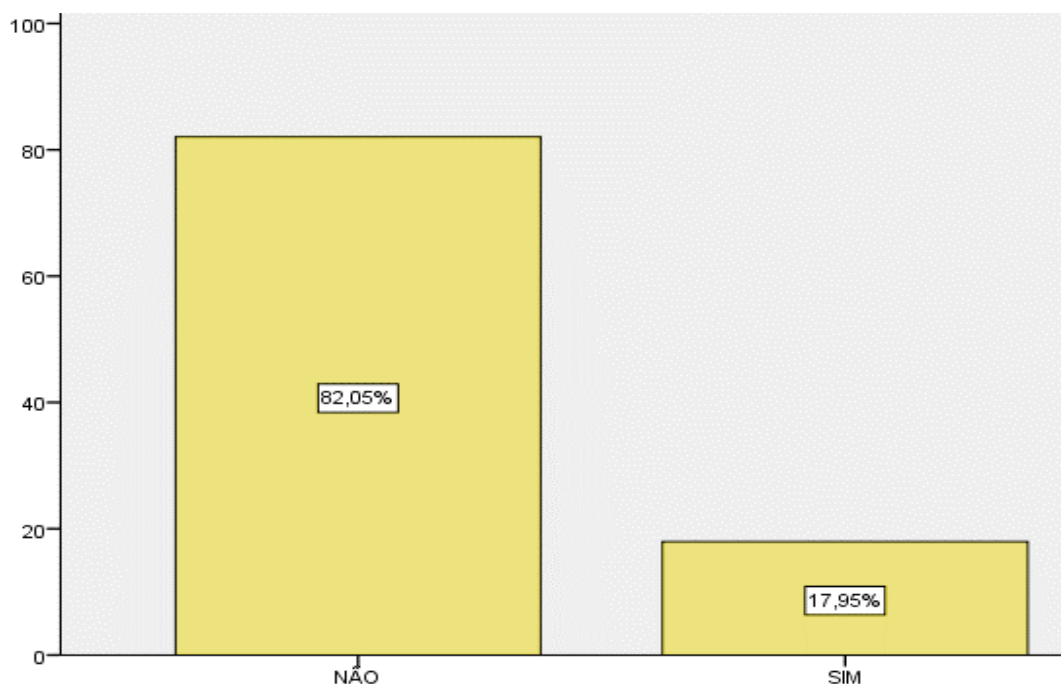


Gráfico 10 – Recurso a fármacos estimuladores da Granulopoiese (G-CSF)

Óbito

Analisou-se também o desfecho dos internamentos selecionados dos 39 doentes em estudo, procurando-se concluir se os mesmos tinham culminado num mau *outcome* com a ocorrência de óbito. Considerou-se igualmente importante discernir a etiologia do óbito para inferir se o mesmo tinha resultado da infeção que originou o estado de NF, ou se tinha resultado de complicações inerentes à patologia primária do doente.

Verificou-se que o óbito ocorreu numa minoria dos doentes (10,3%) e em 3 deles (7,7%) observou-se que foi resultado direto de complicações infecciosas, nomeadamente Choque Séptico e Abscesso Cerebral (Tabela 11).

Tabela 11 – Óbitos e causas dos internamentos selecionados

		Frequência (n)	Percentagem	Percentagem cumulativa
Ocorrência de Óbito	NÃO	35	89,7	89,7
	SIM (Abscesso Cerebral)	1	2,6	92,3
	SIM (Choque Séptico)	2	5,1	97,4
	SIM (Complicações hemorrágicas)	1	2,6	100,0
	Total	39	100	

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Com a análise detalhada do primeiro episódio de NF, conseqüente à quimioterapia, que cada um dos 39 doentes com Leucemia apresentou ao longo do ano de 2016, enquanto internados no Serviço de Hematologia do CHUC, puderam obter-se dados imprescindíveis a uma melhor compreensão desta entidade nosológica, embora se considere necessário aumentar o tamanho da amostra para se poderem elaborar conclusões mais assertivas.

Na sua maioria, os doentes em questão são do sexo masculino (61,5%), facto que é sustentado pela literatura, devido ao facto de a incidência de determinados tipos de Leucemia, nomeadamente a LMA ser relativamente superior no sexo masculino [12,13]. De igual modo, a média de idades de $56,4 \pm 14,4$, é idêntica à referida na literatura, sendo as neoplasias hematológicas tipicamente mais comuns a partir dos 50 anos, com um pico de incidência por volta da sétima década de vida [13]. A LMA, por si só, assume uma particular importância visto que consiste, com todos os seus subtipos [14], na neoplasia hematológica mais comum entre os indivíduos em estudo (84,5%), sendo a presença da mutação NMP1 a alteração molecular mais frequentemente observada, dados consistentes com os referidos na literatura [15].

Os doentes deste estudo tiveram, no geral, um número médio de dias de internamento que se revelou superior ao que se encontra habitualmente descrito (35,2 dias vs. 16,0 dias) [16] bem como um período de neutropenia estabelecida que excedeu a média comumente associada a QT (20,8 dias vs. 6-8 dias), embora se salguarde que os esquemas a que os doentes em análise foram submetidos são intensivos, podendo o mesmo não se encontrar em concordância com aqueles que são usados nos estudos disponíveis na literatura [2].

Na sua maioria (n=24), os doentes deste estudo sofreram o episódio de NF na conseqüência de terem recebido um regime de QT de indução, mais frequentemente com

Idarrubicina e Citarabina, facto esse que se encontra em concordância com outros trabalhos do género que relatam grande incidência de neutropenia e infeção, durante o ciclo de indução [17].

Após o estabelecimento da suspeita de infeção e realização de colheitas com intuito de realizar um diagnóstico etiológico, é importante prestar atenção ao resultado das mesmas. Neste universo de doentes, o mais comum foi a identificação de pelo menos um microrganismo causador em cerca de sensivelmente 70% dos casos o que não se mostra de acordo com os dados disponíveis na literatura que nos garantem que na maioria dos casos não é possível identificar o agente da infeção, sendo normalmente apenas possível uma identificação em 20 a 30% dos casos [3]. Tal deve-se, provavelmente, ao facto de ter ocorrido uma investigação minuciosa nos episódios de NF estudados, tendo-se constatado a requisição de culturas repetidamente: antes da instituição de antibioterapia empírica, na adição ou substituição de antibióticos e na persistência da febre, o que se traduz numa abordagem célere e apertada que pode justificar o elevado número de gérmens identificados.

Porém, nos doentes em que foi possível identificar bactérias, as Gram-negativas foram as mais prevalentes, nomeadamente a *E. coli*, que se revela na literatura como a bactéria Gram-negativa mais frequentemente identificada [1,18], e a *Klebsiella pneumoniae* [18]. Esta tendência de maior isolamento de Gram-negativas, contudo, contraria, de certa forma, o paradigma que se foi estabelecendo desde as últimas décadas do século XX, em que o uso de fluoroquinolonas profiláticas reduziu a incidência de infeção por estirpes Gram-negativas [6]. No entanto, tal pode ser explicado por não ser prática usual no CHUC o uso profilático desta classe de antibióticos, devido às crescentes resistências.

É também preocupante o facto de, em segundo lugar no “pódio” da etiologia infecciosa, se encontrar o MRSA, o que deve estar relacionado com o facto de estarmos atualmente a

assistir a um aumento do número de infecções por microrganismos multirresistentes [2] e de o MRSA ser a estirpe MDR mais frequentemente isolada [3].

Sobre o tratamento do quadro infeccioso, concluiu-se que Piperacilina/Tazobactam foi o antibiótico usado em quase todos os casos, o que respeita as normas e recomendações difundidas na atualidade, que aconselham o uso de um antibiótico beta-lactâmico anti-pseudomonas como primeira linha para doentes com risco elevado [2-6].

Em geral, a média de duração da antibioterapia apresentou-se nos $19,8 \pm 9,4$ dias, um número ligeiramente superior aos 10 a 14 dias recomendados para dar o tempo necessário à reconstituição da função medular [3], um dado que se revela importante pela sua relação causal com o desenvolvimento de possíveis resistências bacterianas.

No que diz respeito ao uso de G-CSF, a literatura diverge relativamente ao benefício e à necessidade da sua implementação no esquema terapêutico após NF já estabelecida. Novas *guidelines* da *ESMO* assumiram um comprovado benefício relativamente à ação deste tipo de fármacos no que diz respeito à prevenção primária da neutropenia [2] contudo, após a mesma já se ter verificado nas análises laboratoriais e o doente já se encontrar com infeção ativa, crê-se que não é recomendado o seu uso como terapêutica da NF [3,8]. O que se verificou nesta análise retrospectiva foi o uso de G-CSF apenas nos casos de neutropenia mais grave e duração mais prolongada, o que não é, de todo, a norma na maioria destes doentes, daí o seu uso se ter limitado a uma percentagem não muito elevada (18%), dizendo apenas respeito aos doentes com LLA, Leucemia Plasmocítica e a três doentes com LMA. Apesar de não ser comum o seu uso na LMA, é possível o seu uso em casos de maior gravidade e potencial risco para a vida do doente.

Neste estudo a morte dos doentes devida, diretamente ou indiretamente, ao episódio de NF ocorreu em 10,3% dos casos, um valor que vai ao encontro do que já se encontrava previamente documentado, sendo que, segundo a *ESMO*, a taxa de mortalidade intra-hospitalar se encontra nos 10% [2], alcançando-se, em alguns casos, com recurso a tratamento eficaz e atempado, a taxas de sobrevivência acima de 90% [18]. Em termos de complicações, o choque séptico, que foi o responsável pelo óbito de dois dos doentes, apresenta-se praticamente sempre no topo da lista de preocupações [10,11].

Embora se considere necessário aumentar a amostra para que se possam tirar conclusões mais assertivas considera-se que, ainda que tenham ocorrido inúmeros avanços nas últimas décadas relativamente à patologia oncológica e seu respetivo tratamento, a supressão da atividade medular e consequentes complicações derivadas do mesmo, com uma maior propensão à infeção, continuam a apresentar-se como adversidades que colocam em risco a vida do doente com cancro pelo que continua a ser essencial e pertinente a continuação do seu estudo. Porém, pela positiva, mesmo tendo em conta que o tratamento de determinados tipos de Leucemia, como a LMA, não se altera desde há mais de 20 anos, todos os avanços realizados nos tratamentos dirigidos às doenças hematológicas contribuíram para um aumento da sobrevida dos doentes. Tal deve-se, principalmente ao melhor suporte das complicações, com uma abordagem mais adequada da infeção, com melhor uso dos antibióticos disponíveis e com desenvolvimento de novos antifúngicos.

Portanto, apesar de a NF ser uma complicação que surge com grande frequência e também da elevada incidência de gérmens identificados nesta amostra, a atitude diagnóstica e terapêutica parece ser a adequada, tendo em consideração a percentagem de sucesso na identificação e tratamento destes episódios. A terapêutica antimicrobiana atual, juntamente com uma abordagem célere no diagnóstico, através da realização de apertada vigilância clínica e da obtenção de múltiplas culturas, permitem uma maior taxa de êxito nesta urgência hematológica.

AGRADECIMENTOS

Dirijo a minha mais sincera palavra de profundo agradecimento a todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho:

Primeiramente, à minha orientadora, a Professora Doutora Ana Bela Sarmento, pelos seus sábios conselhos e por me cultivar, desde muito cedo no meu percurso académico, o interesse pela medicina e pela prática de uma medicina centrada no doente. Por todos os esclarecimentos e pelo rigor científico que sempre me incutiu, o meu obrigado.

À minha coorientadora, a Professora Doutora Emília Cortesão, o meu mais sincero agradecimento por todo o apoio que me prestou, pela incansável disponibilidade demonstrada, mesmo nos dias que se revelavam mais longos e com mais imprevistos, por toda a dedicação e paciência, sem a qual não conseguiria concluir este trabalho.

Ao Dr. Nuno Fortes, agradeço imenso toda a ajuda prestada na análise estatística apresentada neste trabalho, sem a qual não teria sido possível prosseguir com a realização do mesmo.

Por último, mas de todo não menos importante, quero estender o meu agradecimento à minha família, avós, pais e irmã. Foram eles que tão bem me souberam transmitir o valor do trabalho, sempre associado à humildade, o respeito pelo conhecimento e a vontade insaciável de ajudar o próximo e contribuir de alguma forma para melhorar a vida de outrem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rasmy A., et al. *Febrile Neutropenia in Cancer Patient: Epidemiology, Microbiology, Pathophysiology and Management*. (2016) *J Cancer Prev Curr Res* 5(3): 00165
2. Klastersky, J., et al. *Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v111–v118, 2016
3. Atalaia, G., et al. *Neutropenia Febril*. *Rev Clin Hosp Prof Dr Fernando Fonseca* 2015; 3(1): 13-19
4. Lyman, GH., et al. *Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review*. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 90 (2014) 190–199
5. Gudiol, C., et al. *Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients*. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 474–479,
6. Safdar, Amar, and Armstrong, Donald. *Infections in Patients With Hematologic Neoplasms and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Neutropenia, Humoral, and Splenic Defects*. *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(8):798–806
7. Baden, LR., et al. *NCCN: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016*. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(7):882–913
8. Freifeld, AG., 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*. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93
9. Krishnamani K., et al. *Epidemiologic, clinical profile and factors affecting the outcome in febrile neutropenia*. *South Asian J Cancer* 2017;6:25-7

10. Carmona-Bayonas, A., et al. *Prognostic evaluation of febrile neutropaenia in apparently stable adult cancer patients*. *British Journal of Cancer* (2011) 105, 612 – 617
11. Carmona-Bayonas, A., 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.
12. Appelbaum FR. Chapter 98: Acute leukemias in adults. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Dorshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier: 2014.
13. Dores, Graça M. et al. *Acute Leukemia Incidence and Patient Survival among Children and Adults in the United States, 2001-2007.*” *Blood* 119.1 (2012): 34–43. *PMC*. Web. 22 Mar. 2018.
14. Arber, DA., et al. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leucemia*. *Blood* (2016) 127: 2391-2405
15. Grimwade, D., et al. *Molecular Landscape of Acute Myeloid Leukemia in Younger Adults and Its Clinical Relevance*. *Blood*127.1 (2016): 29–41. *PMC*. Web. 22 Mar. 2018.
16. Rosa, Regis G., et al. *Factors Associated with Hospital Length of Stay among Cancer Patients with Febrile Neutropenia*. Ed. Lorenzo Giovanni Mantovani (2014): e108969. *PMC*. Web. 22 Mar. 2018.
17. Buckley, Sarah A., et al. *Prediction of Adverse Events during Intensive Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia or High-Grade Myelodysplastic Syndromes*. *Am J Hematol*. 2014 April ; 89(4): 423–428
18. Klastersky, J., et al. *Febrile neutropenia: A critical review of the initial management*. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 78 (2011) 185–194