

Neutropenia febril em pacientes oncológicos: uma revisão de literatura

Febrile neutropenia in cancer patients: a literature review

Neutropenia febril en pacientes oncológicos: una revisión de la literatura

Recebido: 28/01/2023 | Revisado: 06/02/2023 | Aceitado: 07/02/2023 | Publicado: 12/02/2023

Luana Medeiros Limberger

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8972-4990>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: luanamlimberger@hotmail.com

Jair Alves Bonfim Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7861-4158>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: jfbonfim@hotmail.com

Resumo

Introdução: Neutropenia febril, atualmente, é uma condição frequentemente observada no ambiente de terapia oncológica. Tal complicação está associada ao uso de quimioterápicos. **Objetivo:** contribuir para a contínua redução da mortalidade associada a esta condição, através de uma abordagem centrada na estratificação de risco e antibioterapia precoce de amplo espectro. **Método:** Foi realizada uma revisão narrativa de literatura, utilizando as bases de dados Pubmed, Scielo e UptoDate. Para a busca, foram utilizados os descritores: "Neutropenia Febril"; "Neutropenia em pacientes oncológicos"; "Febre pós quimioterapia" e "Neutropenia febril pós quimioterapia". A pergunta norteadora foi: "Qual estratificação de risco e tratamento mais adequados para pacientes oncológicos com neutropenia febril?". Foram selecionados artigos entre os anos de 2010 a 2023. Excluíram-se artigos que não se respondiam à pergunta norteadora. Foram encontrados 237 artigos, dos quais 34 correspondiam aos critérios pré-estabelecidos. **Resultados e Discussão:** A febre é comumente relatada em pacientes oncológicos em uso de quimioterapia. Na maioria dos casos o foco infeccioso não é encontrado. Indivíduos com neutropenia febril são classificados conforme a gravidade do quadro clínico, intensidade da neutropenia e de acordo com o regime quimioterápico utilizado. O reconhecimento precoce e o início da antibioticoterapia empírica são fundamentais para um bom prognóstico. Conclui-se que a estratificação de risco adequada, diagnóstico e terapêutica em curto espaço de tempo procedem em redução da mortalidade.

Palavras-chave: Neutropenia febril; Neutropenia febril induzida por quimioterapia; Neutropenia.

Abstract

Introduction: Febrile neutropenia is currently a frequently observed condition in the oncology therapy setting. This complication is associated with the use of chemotherapy. **Objective:** to contribute to the continuous reduction of mortality associated with this condition, through an approach focused on risk stratification and early broad-spectrum antibiotic therapy. **Method:** A narrative literature review was performed using the Pubmed, Scielo and UptoDate databases. For the search, the descriptors were used: "Febrile Neutropenia"; "Neutropenia in cancer patients"; "Post chemotherapy fever" and "Febrile post chemotherapy neutropenia". The guiding question was: "What risk stratification and treatment are most appropriate for cancer patients with febrile neutropenia?". Articles between the years 2010 to 2023 were selected. Articles that did not respond to the guiding question were excluded. 237 articles were found, of which 34 matched the pre-established criteria. **Results and Discussion:** Fever is commonly reported in cancer patients undergoing chemotherapy. In most cases the infectious focus is not found. Individuals with febrile neutropenia are classified according to the severity of the clinical condition, intensity of neutropenia and according to the chemotherapy regimen used. Early recognition and initiation of empirical antibiotic therapy are essential for a good prognosis. It is concluded that adequate risk stratification, diagnosis and therapy in a short period of time lead to a reduction in mortality.

Keywords: Febrile neutropenia; Chemotherapy-induced febrile neutropenia; Neutropenia.

Resumen

Introducción: La neutropenia febril en la actualidad es una condición frecuentemente observada en el ámbito de la terapia oncológica. Esta complicación está asociada con el uso de quimioterapia. **Objetivo:** contribuir a la reducción continua de la mortalidad asociada a esta condición, a través de un abordaje centrado en la estratificación del riesgo y la antibioterapia precoz de amplio espectro. **Método:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura utilizando las bases de datos Pubmed, Scielo y UptoDate. Para la búsqueda se utilizaron los descriptores: "Neutropenia febril"; "Neutropenia en pacientes con cáncer", "Fiebre post quimioterapia" y "Neutropenia febril post quimioterapia". La

pregunta orientadora fue: “¿Qué estratificación de riesgo y tratamiento son los más adecuados para los pacientes oncológicos con neutropenia febril?”. Se seleccionaron artículos entre los años 2010 a 2023. Se excluyeron artículos que no respondieron a la pregunta guía. Se encontraron 237 artículos, de los cuales 34 cumplieron con los criterios preestablecidos. *Resultados y Discusión:* La fiebre es comúnmente reportada en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. En la mayoría de los casos no se encuentra el foco infeccioso. Los individuos con neutropenia febril se clasifican según la gravedad del cuadro clínico, la intensidad de la neutropenia y según el régimen de quimioterapia utilizado. El reconocimiento temprano y el inicio de la terapia antibiótica empírica son esenciales para un buen pronóstico. Se concluye que una adecuada estratificación de riesgo, diagnóstico y tratamiento en un corto período de tiempo conducen a una reducción de la mortalidad.

Palabras clave: Neutropenia febril; Neutropenia febril inducida por quimioterapia; Neutropenia.

1. Introdução

A neutropenia febril é geralmente definida como uma temperatura oral acima de 38,3°C ou duas medições consecutivas maiores que 38°C dentro de duas horas, associadas a contagem absoluta de neutrófilos menor de 500/ μ L, em paciente oncológico submetido a quimioterapia sistêmica (QT) (Klastersky, et al., 2016) (INCA, 2015) (Belloso, et al., 2010). A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) define febre em pacientes neutropênicos como uma medição única de temperatura oral acima de 38°C por mais de uma hora (Freifeld, et al., 2011) (White & Ybarra, 2014). Embora a definição varie entre os estudos, é uma complicação relativamente comum em pacientes com neoplasias que recebem tratamento quimioterápico (Escrihuela-Vidal, et al., 2019).

No ambiente de terapia oncológica, a febre é frequentemente observada (Rivera-Salgado, et al., 2018) e é considerada um fator de risco independente para aumento da mortalidade, uma vez que é indicativa de neutropenia febril, representando uma complicação grave com níveis de mortalidade que podem chegar a mais de 50% (Borges, et al., 2013) (Pathak, et al., 2015) (Dulisse, et al., 2013).

Alguns fatores que influenciam a taxa de óbito são: o tipo de malignidade (hematológica, tumores sólidos); o tipo de infecção; o micro-organismo causal (bactérias gram-negativas ou gram-positivas) (White & Ybarra, 2014). As infecções causadas por bactérias multirresistentes representam um desafio terapêutico nesta população de alto risco, uma vez que o tratamento antibiótico empírico inicial inadequado pode comprometer seriamente o prognóstico (Fletcher, et al., 2013) (Escrihuela-Vidal, et al., 2019).

O período de maior risco para o desenvolvimento de neutropenia é de 7 a 10 dias após a última dose de QT. No entanto, o tipo de quimioterápico, assim como o regime de QT utilizado carregam diferentes riscos de mielotoxicidade, variando o risco de desenvolver neutropenia (White & Ybarra, 2014).

A identificação precoce, nos primeiros 60 minutos, dos pacientes com neutropenia febril tem se mostrado uma estratégia fundamental, visto que diminui significativamente a mortalidade (de 30% para 1%) (Barton, et al., 2015). Tal manejo resume-se na busca de possível foco infeccioso, realização de exames laboratoriais, estratificação de risco e o início da terapia antimicrobiana adjuvante (Rivera-Salgado, et al., 2018).

Por estas razões, é de extrema importância que o médico conheça bem o manejo da neutropenia febril. Esta revisão literária tem como objetivo contribuir para a contínua redução da mortalidade associada a esta condição, através de uma abordagem centrada na estratificação de risco e antibioterapia precoce de amplo espectro.

2. Metodologia

O presente estudo é uma pesquisa qualitativa do tipo revisão narrativa (Pêcheux, 2017), no qual a metodologia utilizada foi uma pesquisa bibliográfica baseada em literatura já publicada nas seguintes bases de dados: Bireme, PubMed, Scielo e UpToDate. Os artigos foram obtidos por meio dos seguintes descritores: "Neutropenia Febril"; Neutropenia em pacientes oncológicos"; "Febre pós quimioterapia" e "Neutropenia febril pós quimioterapia". Nesse sentido, foram encontrados

um total de 237 artigos, porém, se fez necessária a revisão de todo material, tendo em vista a qualidade da redação, conteúdo e referências bibliográficas (Pereira, et al., 2018). Dado o exposto foram selecionados apenas os artigos que se enquadram entre os anos de 2010 e 2023, para revisar sobre o tema; bem como os artigos que respondessem à seguinte questão norteadora: “Qual estratificação de risco e tratamento mais adequados para pacientes oncológicos com neutropenia febril?”. Por fim, foi obtido um total de 34 artigos, todos aqui discutidos.

3. Resultados e Discussão

A febre é um sinal comum em pacientes que sofrem de neutropenia induzida por quimioterapia, mas até 60% desses pacientes não possuem um foco clínico identificável de infecção ou culturas positivas (Escrihuela-Vidal, et al., 2019). As medições de temperatura axilar superiores a 37,8°C, sejam episódios únicos ou múltiplos, já constituem um sinal de aviso para o diagnóstico de neutropenia febril (Ferreira, et al., 2017). Os exames laboratoriais são realizados na presença de febre e o diagnóstico é confirmado sempre que há uma contagem de neutrófilos inferior a 500/mm³, ou uma redução para menos de 500 neutrófilos/mm³ nas 48 horas seguintes (Hoff, et al., 2013).

De acordo com a intensidade, a neutropenia pode ser classificada como leve (1.000-1.500 neutrófilos absolutos/μL), moderada (500-1.000 neutrófilos absolutos/μL), grave (< 500 neutrófilos absolutos/μL), e profunda (< 100 neutrófilos absolutos/μL) (Paganini, et al., 2011). Indivíduos com neutropenia febril podem ser classificados como pacientes neutropênicos de baixo risco, de risco intermediário e de alto risco. A pontuação de risco é determinada usando o índice de risco MASCC (Associação Multinacional de Apoio ao Cuidado do Câncer), que aloca pontos de acordo com a importância de cada variável: paciente assintomático, com sintomas leves, moderados ou graves; sem hipotensão; sem doença pulmonar obstrutiva crônica; tumor sólido sem infecção fúngica anterior; sem desidratação (Ferreira, et al., 2017). O índice de risco MASCC tem uma pontuação máxima de 26 pontos e classifica os pacientes em baixo risco (maior igual a 21 pontos) ou alto risco (menor do que 21 pontos). É amplamente utilizado e considerado simples, e apresenta boa sensibilidade e um alto valor positivo (Klastersky, et al., 2000).

Os regimes de quimioterapia foram classificados como tendo um risco alto, intermediário ou baixo de desenvolver neutropenia febril, com base em ensaios clínicos prospectivos de pacientes selecionados com captura variável de toxicidades relacionadas ao tratamento, incluindo neutropenia e neutropenia febril (Lyman, et al., 2014). Tais dados têm sido difíceis de avaliar, pois os pacientes elegíveis para ensaios clínicos são frequentemente altamente selecionados e as toxicidades hematológicas são muitas vezes subnotificadas. Além disso, historicamente muito poucos ensaios clínicos de quimioterapia relatam a intensidade da dose de quimioterapia administrada, que pode variar muito e tem uma influência direta nas taxas de toxicidade (Lyman, et al., 2014).

A duração da exposição tóxica aos medicamentos depende da quantidade usada, da concentração plasmática e das características individuais de cada paciente. Os medicamentos podem levar a toxicidades e efeitos indesejáveis, como alopecia, alterações gastrointestinais, mielodpressão, febre e sinais e sintomas infecciosos (INCA, 2015) (Bellesso, et al., 2010). As diretrizes atuais afirmam que os regimes de quimioterapia com taxa de neutropenia febril maior do que 20% em ensaios clínicos de pacientes sem quimioterapia são considerados de alto risco (Laskey, et al., 2012). A maioria dos regimes usados para o tratamento de malignidades sólidas em adultos é classificada como risco intermediário. No entanto, as diretrizes de prática clínica reconhecem que os fatores de risco do paciente podem elevar o risco de neutropenia febril e recomendam a avaliação dos fatores de risco na estimativa do risco geral (Sala, et al., 2012). Além disso, as diretrizes reconhecem a idade mais avançada (acima de 65 anos), quimioterapia ou radioterapia prévia, neutropenia pré-existente ou envolvimento tumoral na medula óssea, mau estado de desempenho, comorbidades e condições pré-existentes como fatores de risco para o

desenvolvimento de neutropenia grave (Lyman, et al., 2014). Vários estudos tentaram identificar fatores de risco e desenvolver modelos preditivos para neutropenia induzida por quimioterapia e suas complicações (Aapro, et al., 2011).

O gerenciamento da neutropenia febril varia de acordo com cada instituição de saúde, de modo que estabelecer diretrizes de cuidados com base no índice de risco MASCC permitiria que os pacientes se beneficiassem do tratamento completo, reduziria a variação da conduta nos cuidados prestados, otimizaria a tomada de decisões e, assim, melhoraria a qualidade do atendimento e os resultados do tratamento (Hoff, et al., 2013). Estudos que associaram a identificação de biomarcadores (C-reactive, PCT, interleucina) com os resultados do índice de risco MASCC obtiveram maior precisão na pontuação e na identificação da gravidade da neutropenia febril e suas complicações (bacteremia e choque séptico). Com base em sua prática clínica, os autores observaram que, embora a identificação de neutropenia febril induzida por QT usando o índice de risco MASCC seja recomendada pelas diretrizes atuais da instituição, ela ainda não é totalmente aplicada, o que constitui um desafio a ser enfrentado (Combariza, et al., 2015) (Ahn, et al., 2013) (García de Guadiana-Romualdo, et al., 2015). A neutropenia febril é uma complicação induzida pelo tratamento com QT, que pode incorrer em altas taxas de mortalidade e aumento dos custos hospitalares, assim, requer um gerenciamento adequado para garantir os melhores resultados tanto para os pacientes quanto para a instituição de saúde (Ferreira, et al., 2017).

As bactérias gram-negativas são a principal causa de infecção em pacientes oncológicos com neutropenia febril, e o surgimento de resistência a multidrogas entre esses organismos é motivo de preocupação (Mikulska, et al., 2014). No geral, mais de 50% dos principais patógenos isolados em pacientes neutropênicos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*) são resistentes a cefalosporinas, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. A resistência ao carbapenem está aumentando rapidamente e sendo identificada em até 50% dos microrganismos isolados de *Enterobacteriaceae* em alguns países europeus, e sua presença foi descrita como um fator de risco independente para mortalidade nesses pacientes (Trecarichi, et al., 2016).

Muitos fatores devem ser considerados ao escolher o tratamento antibiótico empírico. Estes incluem o risco de infecção associado à gravidade da neutropenia (baixo ou alto risco), possível foco de infecção, manifestações clínicas como hipotensão, sepse e choque séptico, epidemiologia local, infecção ou colonização prévia por organismos multirresistentes, uso prévio de antibióticos e presença de alergias e potenciais toxicidades (Gudiol, et al., 2017). Recomenda-se o uso de um β -lactâmico com atividade contra *P. aeruginosa*, em monoterapia ou em combinação com outro regime, de acordo com a apresentação clínica e o risco de infecção por organismos multirresistentes (Ram, et al., 2018). Portanto, uma estratégia de escalonamento pode ser usada em apresentações clínicas sem complicações, em pacientes sem fatores de risco para microrganismos multirresistentes e em centros com baixa prevalência de resistência (Taplitz, et al., 2018). Por outro lado, uma estratégia de descalonamento que garanta o início precoce de um tratamento eficaz é recomendada em pacientes gravemente doentes, naqueles com fatores de risco para microrganismos multirresistentes e em ambientes com alta prevalência de resistência (Escrihueta-Vidal, et al., 2019).

A piperacilina-tazobactam ou uma cefalosporina com atividade antipseudomona são preferidas para a estratégia de escalonamento e prevenção de complicações (Álvarez, et al., 2013). Ao escolher a estratégia de descalonamento, imipenem ou meropenem podem ser escolhidos, mas a combinação de um β -lactâmico antipseudomona mais um aminoglicosídeo ou fluoroquinolona também pode ser uma opção adequada. A adição de amikacina ou colistina deve ser considerada se houver risco de infecção devido a microrganismo resistente não fermentante, e a cobertura contra microrganismos multirresistentes gram-positivos é indicada em casos de instabilidade hemodinâmica ou risco de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (Gudiol, et al., 2020).

Estudos comprovam que a adesão a um protocolo de manejo antimicrobiano permite redução na taxa de mortalidade (Rosa, et al., 2014). Ao comparar a eficácia entre cefepime e ciprofloxacina, um estudo recomendou que o cefepime fosse

usado como o tratamento padrão inicial de escolha para neutropenia febril e ciprofloxacino como tratamento empírico e profilático. Assim, a eficácia significativa do tratamento com cefepime no dia 7 da QT foi demonstrada, resultando em uma melhor resposta na contagem de neutrófilos de pacientes com neutropenia febril de alto risco (Yasuda, et al., 2013). Deve-se enfatizar que o uso racional da terapia antimicrobiana tem um efeito favorável no gerenciamento da complicação, ao mesmo tempo em que reduz os custos hospitalares e reduz as taxas de mortalidade (Weycker, et al., 2014).

4. Conclusão

Conclui-se que a estratificação de risco efetiva auxilia no diagnóstico precoce da neutropenia febril. Seguida do início de antibioticoterapia profilática de imediato, torna-se fator prognóstico importante para o desfecho do paciente. Reduzindo assim, as taxas de mortalidade e complicações associadas.

Nesta perspectiva, sugere-se a necessidade do desenvolvimento de estudos com doses de quimioterápicos visando melhor correlação entre a dose usada e risco de neutropenia febril.

Referências

- Aapro, M. S., Bohlius, J., Cameron, D. A., Dal Lago, L., Donnelly, J. P., Kearney, N., Lyman, G. H., Pettengell, R., Tjan-Heijnen, V. C., Walewski, J., Weber, D. C., Zielinski, C., & European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2011). 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 47(1), 8–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013>
- Ahn, S., Lee, Y. S., Lim, K. S., & Lee, J. L. (2013). Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(8), 2303–2308. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1787-6>
- Álvarez, J. C., Cuervo, S. I., Garzón, J. R., Gómez, J. C., Díaz, J. A., Silva, E., Sánchez, R., & Cortés, J. A. (2013). Pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in cancer patients with hematological malignancies and febrile neutropenia after chemotherapy. *BMC pharmacology & toxicology*, 14, 59. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-59>
- Barton, C. D., Waugh, L. K., Nielsen, M. J., & Paulus, S. (2015). Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *The Journal of infection*, 71 Suppl 1, S27–S35. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.026>
- Bellesso, M., Costa, S. F., Chamone, D. A. F., & Llacer, P. E. D. (2010). Triagem para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril. *Rev. Bras. Hemoter.* 32(5). <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500014>
- Borges, G., Petrarca, C. R., Azambuja, A. A., Hasse, J., Zimath, T., & Barbosa, T. B. R. (2013). Neutropenia febril em pacientes com câncer e baixo risco de complicações: tratamento ambulatorial versus tratamento hospitalar. *Rev Bras Oncol Clin.* 9(33); 93-5.
- Combariza, J. F., Lombana, M., Pino, L. E., & Arango, M. (2015). C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(4), 1009–1013. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2454-2>
- Dulisse, B., Li, X., Gayle, J. A., Barron, R. L., Ernst, F. R., Rothman, K. J., Legg, J. C., & Kaye, J. A. (2013). A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *Journal of medical economics*, 16(6), 720–735. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.782034>
- Escrihuela-Vidal, F., Laporte, J., Albasanz-Puig, A., & Gudiol, C. (2019). Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Revista espanola de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*, 32 Suppl 2(Suppl 2), 55–58.
- Ferreira, J. N., Correia, L. R. B. R., Oliveira, R. M., Watanabe, S. N., Possari, J. F., & Lima, A. F. C. (2017). Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 70(6), 1301-1308. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0247>
- Fletcher, M., Hodgkiss, H., Zhang, S., Browning, R., Hadden, C., Hoffman, T., Winick, N., & McCavit, T. L. (2013). Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatric blood & cancer*, 60(8), 1299–1306. <https://doi.org/10.1002/pbc.24485>
- Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., Raad, I. I., Rolston, K. V., Young, J. A., Wingard, J. R., & Infectious Diseases Society of America (2011). 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: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(4), e56–e93. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
- García de Guadiana-Romualdo, L., Español-Morales, I., Cerezuela-Fuentes, P., Consuegra-Sánchez, L., Hernando-Holgado, A., Esteban-Torrella, P., Jiménez-Santos, E., Viqueira-González, M., de Béjar-Almira, Á., & Albaladejo-Otón, M. D. (2015). Value of lipopolysaccharide binding protein as diagnostic marker of infection in adult cancer patients with febrile neutropenia: comparison with C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin 6. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(7), 2175–2182. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2589-1>

- Gudiol, C., Royo-Cebrecos, C., Abdala, E., Akova, M., Álvarez, R., Maestro-de la Calle, G., Cano, A., Cervera, C., Clemente, W. T., Martín-Dávila, P., Freifeld, A., Gómez, L., Gottlieb, T., Gurguí, M., Herrera, F., Manzur, A., Maschmeyer, G., Meije, Y., Montejo, M., Peghin, M., & BICAR Study Group (2017). Efficacy of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for the Treatment of Bloodstream Infection Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Hematological Patients with Neutropenia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(8), e00164-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00164-17>
- Gudiol, C., Aguilar-Guisado, M., Azanza, J. R., Candel, F. J., Cantón, R., Carratalà, J., García-Vidal, C., Jarque, I., Lizasoain, M., Gil-Bermejo, J. M., Ruiz-Camps, I., Sánchez-Ortega, I., Solano, C., Suárez-Lledó, M., Vázquez, L., & de la Cámara, R. (2020). Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)*, 38(4), 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.013>
- Hoff, P. M. G., Diz, M. D. P. E., Testa, L., & Mark, P.M. (2013) Manual de condutas em oncologia (2a ed.), 335-45.
- Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA). (2015). Tratamento do câncer no SUS. Rio de Janeiro, 94-8.
- Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., Herrstedt, J., & ESMO Guidelines Committee (2016). Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(suppl 5), v111–v118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
- Laskey, R. A., Poniewierski, M. S., Lopez, M. A., Hanna, R. K., Secord, A. A., Gehrig, P. A., Lyman, G. H., & Havrilesky, L. J. (2012). Predictors of severe and febrile neutropenia during primary chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 125(3), 625–630. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.03.015>
- Lyman, G. H., Abella, E., & Pettengell, R. (2014). Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 90(3), 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006>
- Mikulska, M., Viscoli, C., Orasch, C., Livermore, D. M., Averbuch, D., Cordonnier, C., Akova, M., & Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID (2014). Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *The Journal of infection*, 68(4), 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.12.006>
- Paganini, H., Santolaya, de P. M. E., Álvarez, M., Araña Rosaínz, M. de J., Arteaga Bonilla, R., Bonilla, A., Caniza, M., Carlesse, F., López, L. P., Dueñas de Chicas, L., de León, T., del Pont, J. M., Melgar, M., Naranjo, L., Odio, C., Rodríguez, M., & Scopinaro, M. (2011). Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Revista chilena de infectología*, 28(Supl. 1), 10-38. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000400003>
- Pathak, R., Giri, S., Aryal, M. R., Karmacharya, P., Bhatt, V. R., & Martin, M. G. (2015). Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(3), 615–617. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2553-0>
- Pêcheux, M. (2017). Análise do discurso. Ponte editores.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria.
- Ram, R., Halavy, Y., Amit, O., Paran, Y., Katchman, E., Yachini, B., Kor, S., Avivi, I., & Ben-Ami, R. (2018). Extended vs Bolus Infusion of Broad-Spectrum β -Lactams for Febrile Neutropenia: An Unblinded, Randomized Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(8), 1153–1160. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy258>
- Rivera-Salgado, D., Valverde-Muñoz, K., & Ávila-Agüero, M. L. (2018). Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias [Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room]. *Revista chilena de infectología: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*, 35(1), 62–71. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000100062>
- Rosa, R. G., Goldani, L. Z., & dos Santos, R. P. (2014). Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 14, 286. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-286>
- Salar, A., Haioun, C., Rossi, F. G., Duehrsen, U., Pettengell, R., Johnsen, H. E., Jaeger, U., Verhoef, G., Schwenkglenks, M., Bacon, P., Bendall, K., & Lugtenburg, P. J. (2012). The need for improved neutropenia risk assessment in DLBCL patients receiving R-CHOP-21: findings from clinical practice. *Leukemia research*, 36(5), 548–553. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.02.002>
- Taplitz, R. A., Kennedy, E. B., Bow, E. J., Crews, J., Gleason, C., Hawley, D. K., Langston, A. A., Nastoupil, L. J., Rajotte, M., Rolston, K., Strasfeld, L., & Flowers, C. R. (2018). Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(14), 1443–1453. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6211>
- Trecarichi, E. M., Pagano, L., Martino, B., Candoni, A., Di Blasi, R., Nadali, G., Fianchi, L., Delia, M., Sica, S., Perriello, V., Busca, A., Aversa, F., Fanci, R., Melillo, L., Lessi, F., Del Principe, M. I., Cattaneo, C., Tumbarello, M., & HaematologicMalignancies Associated Bloodstream Infections Surveillance (HEMABIS) registry - Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Funginein Emopatie Maligne(SEIFEM) group, Italy (2016). Bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. *American journal of hematology*, 91(11), 1076–1081. <https://doi.org/10.1002/ajh.24489>
- Weycker, D., Barron, R., Kartashov, A., Legg, J., & Lyman, G. H. (2014). Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 20(3), 190–198. <https://doi.org/10.1177/1078155213492450>
- White, L., & Ybarra, M. (2014). Neutropenic fever. *Emergency medicine clinics of North America*, 32(3), 549–561. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.04.002>
- Yasuda, T., Suzuki, R., Ishikawa, Y., Terakura, S., Inamoto, Y., Yanada, M., Nagai, H., Ozawa, Y., Ozeki, K., Atsuta, Y., Emi, N., & Naoe, T. (2013). Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 17(6), e385–e390. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.12.005>