Oncologia e Hematologia

Capítulo 51

Edição XIX

NEUTROPENIA FEBRIL NO PACIENTE ONCO-HEMATOLÓGICO: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

AUGUSTO PISTORELLO CASAGRANDE[1]
BÁRBARA DE LIMA BREITEMBACH[1]
BIANCA BRANCO[1]
BIANCA VIECELLI BERTASSI[1]
CLARA SALLES BIAVASCHI[1]
EDUARDO THOMÉ[1]
GABRIELLI BACCHI COLOMBO[1]
IZADORA BERTASSI DOS SANTOS[1]
LAURA MUNHOZ[1]
LEONARDO PIZZOLO[1]
LUIZA BONDAN MIORANDO[1]
MARIA EDUARDA MIOTTO VACARI[1]
NATÁLIA MARTINS SOARES[1]
VITOR BETTO PEROTTONI[1]
RAQUEL SALLES[2]

[1]Discente - Universidade de Caxias do Sul (UCS).
[2]Médica - Hematologista na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

Palavras-Chave: *Neutropenia Febril; Antibioticoterapia Empírica.*

DOI 10.59290/2931940806

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A neutropenia febril é uma das principais emergências oncológicas, acometendo pacientes em quimioterapia mielossupressora, sobretudo aqueles com neoplasias hematológicas, dos quais mais de 80% são afetados (KIM *et al*., 2024). Define-se pela associação entre contagem absoluta de neutrófilos inferior a 500 células/mm³ e febre, com alto risco de infecções graves e sepse. O reconhecimento precoce, a estratificação de risco e a antibioticoterapia empírica rápida são determinantes para reduzir a morbimortalidade (AJMC, 2025), o que justifica esta revisão narrativa das evidências mais atuais sobre o tema.

Este estudo tem como objetivo geral realizar uma revisão narrativa sobre neutropenia febril em pacientes onco-hematológicos, abordando seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos. De forma específica, busca-se descrever os principais fatores de risco, discutir os mecanismos fisiopatológicos da neutropenia induzida por quimioterapia, apresentar os critérios diagnósticos e a estratificação de risco pelo escore MASCC, em que pontuação inferior a 21 indica alto risco e necessidade de antibioticoterapia empírica intravenosa hospitalar (AJMC, 2025), analisar as recomendações atuais de monoterapia com betalactâmico antipseudomonas, como cefepima, carbapenêmicos ou piperacilina-tazobactam (EMPIRIC ANTIBIOTIC REGIMEN FOR FEBRILE NEUTROPENIA, 2025), e o papel do G-CSF, ressaltando a importância da abordagem multidisciplinar.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre neutropenia febril em pacientes onco-hematológicos. A busca foi realizada na base de dados PubMed, com os descritores "neutropenia febril", "onco-hematologia", "*febrile neutropenia*" e "antibioticoterapia empírica", combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*. Foram incluídas publicações dos últimos dez anos (2016 a 2026), disponíveis na íntegra, que abordassem aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos ou terapêuticos da neutropenia febril nessa população, incluindo diretrizes internacionais de referência. Foram excluídos artigos duplicados e estudos sem relação direta com o tema. O embasamento foi complementado pelo Manual sobre Transplante de Células Hematopoiéticas e Terapias Celulares da Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e Medula Óssea (EB-MT). Por se tratar de revisão narrativa, não houve aplicação de protocolo sistemático de seleção nem análise estatística dos dados; os achados foram organizados de forma descritiva em eixos temáticos: definições, epidemiologia e fisiopatologia, fatores de risco e estratificação, etiologia microbiológica, avaliação diagnóstica, antibioticoterapia empírica, terapia anti-fúngica e antiviral, complicações e prevenção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definições e conceitos fundamentais

A neutropenia é definida pela redução da contagem absoluta de neutrófilos (CAN) abaixo dos valores de referência para idade, sendo caracterizada por níveis inferiores a 1.500 células/μL em adultos e crianças maiores de um ano, e menos de 1.000 células/μL em lactentes. Do ponto de vista da gravidade clínica, a neutropenia é estratificada em leve (1.000–1.500/μL), moderada (500–999/μL), grave (menos de 500/μL) e profunda (menos de 100/μL). No cenário onco-hematológico, o alcance do grau grave ou profundo, ou a expectativa de queda da CAN para valores inferiores a 500/μL nas 48 horas subsequentes, estabelece

os limites críticos de vulnerabilidade a complicações infecciosas severas (KIM *et al*., 2025).

A febre no indivíduo neutropênico constitui uma emergência médica oncológica, na qual a elevação da temperatura corporal pode representar a única manifestação perceptível de um processo infeccioso subjacente (CONTEJEAN *et al*., 2022).

Sob a perspectiva temporal, a neutropenia febril é classificada em curta ou longa duração. A neutropenia de curta duração é definida pela recuperação da contagem de neutrófilos em até sete dias. Já a neutropenia de longa duração é caracterizada pela persistência do quadro grave ou profundo por um período superior a sete dias. Essa distinção temporal é fundamental para a caracterização do perfil evolutivo do paciente e para a delimitação do período de susceptibilidade imunológica durante o tratamento oncofarmacológico (CHRISTOPEIT *et al*., 2020).

Epidemiologia e Fisiopatologia

A incidência das neoplasias hematológicas, especialmente leucemias, linfomas e mieloma múltiplo, apresenta um crescimento constante no cenário global desde a década de 1990. Em pacientes acometidos, a neutropenia induzida por esquemas quimioterápicos citotóxicos representa a complicação grave mais comum do tratamento oncológico (KECKI *et al*., 2022).

Nos episódios de febre neutropênica, apenas cerca de 10% a 20% das ocorrências resultam em bacteremias confirmadas por meio de hemoculturas. A etiologia microbiana exata permanece sem explicação em 30% a 40% dos casos, sendo classificada como febre de origem indeterminada.

A extensão e a gravidade das complicações estão associadas ao dano causado às mucosas. No transplante de células-tronco hematopoiéticas sob condicionamento mieloablativo, a mucosite oral grave atinge de 30% a 50% dos pacientes, chegando a 60% quando há associação com irradiação corporal total (SONIS *et al*., 2004). Em estudo prospectivo de pacientes hematológicos com neutropenia febril, observou-se mucosite orofaríngea em 44,8% (25,8% graves) e acometimento intestinal em 64,5% nos primeiros três dias de febre (DE JONGE *et al*., 2024).

A fisiopatologia da neutropenia pós-quimioterapia resulta de uma falha multifatorial na regeneração da medula óssea, abrangendo a lesão genotóxica direta, a neuropatia da medula óssea e o efeito dos antibióticos de largo espectro (KECKI *et al*., 2022). O dano genotóxico direto é provocado por fármacos quimioterápicos que atingem de forma proeminente as células-tronco e as células progenitoras hematopoiéticas devido ao seu elevado índice mitótico, levando à mieloablação rápida (KECKI *et al*., 2022).

A neuropatia da medula óssea é outro fator determinante. Os fármacos neurotóxicos (como a cisplatina e a vincristina) provocam lesões nos nervos simpáticos e adrenérgicos presentes no microambiente medular. Esses nervos desempenham um papel fundamental na proteção dos constituintes do nicho de células-tronco (como as células positivas para Nestin e células endoteliais) contra o insulto genotóxico (KECKI *et al*., 2022). Dessa forma, a perda da inervação compromete severamente a capacidade de regeneração hematopoiética após o tratamento.

Na prática clínica, observa-se uma mudança de paradigma da "febre neutropênica" para o conceito de "mucosite febril", reconhecendo-se que a lesão estrutural das mucosas é, com frequência, o evento primário da febre e da infecção. Historicamente, o grau da lesão da barreira mucosa foi um dos principais fatores de risco determinantes para o desenvolvimento de febre

e infecções bacterianas graves. Contudo, achados prospectivos recentes questionam tal associação direta, pois, embora a disrupção da mucosa esteja correlacionada aos episódios febris, a gravidade clínica da mucosite no início da febre não se comportou como fator de risco independente para bacteremia (DE JONGE *et al*., 2024).

A quimioterapia induz a geração excessiva de espécies reativas de oxigênio e lesão no epitélio gastrointestinal, resultando na perda da integridade das junções de oclusão e em ulceração. Esse evento desencadeia uma cascata de liberação de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1, IL-6 e TNF-α) que amplificam o dano tecidual local e provocam febre, mesmo na ausência de uma infecção microbiologicamente documentada (SONIS *et al*., 2004).

Quando a barreira mucosa é rompida, há a translocação de microrganismos entéricos e padrões moleculares associados a patógenos para o leito vascular. Esse mecanismo explica o elevado predomínio de infecções de origem entérica nos pacientes neutropênicos, em que o colapso da barreira mucosa e a disbiose intestinal favorecem a passagem de patógenos oportunistas diretamente para a corrente sanguínea (DE JONGE *et al*., 2024; KECKI *et al*., 2022).

Fatores de risco e estratificação

A identificação de fatores de risco para o desenvolvimento e suas complicações é fundamental. Alguns dos principais fatores de risco para episódios febris são: idade superior a 65 anos, comorbidades significativas, como disfunção renal, hepática ou cardiovascular, neutropenia ou linfopenia basais, infiltração óssea tumoral e a presença de doenças imunossupressoras. Além disso, pacientes com neoplasias hematológicas ou submetidos a regimes de tratamento intensivos, como quimioterapia de alta intensidade ou radioterapia prévias, uso de imunossupressores não quimioterápicos, cirurgia recente, ou ainda baixo desempenho funcional, apresentam risco mais elevado de desenvolver neutropenia febril em relação a maioria dos pacientes com tumores sólidos ou tratamentos menos exaustivos. Já entre os fatores associados a complicações graves e desfechos desfavoráveis, destacam-se neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos <100/μL) ou prolongada (duração >7 dias), apresentações clínicas graves, envolvendo pneumonia, bacteremia, sepse ou infecções fúngicas invasivas, e sinais de instabilidade hemodinâmica. Além disso, episódios prévios de neutropenia febril e a necessidade de admissão em UTI são preditores independentes de mortalidade, especialmente quando associados à disfunção de órgãos-alvo ou complicações agudas (CHRISTOPEIT *et al*., 2020).

A estratificação do risco é feita utilizando principalmente os escores MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) e CISNE (*Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*). O Índice de Risco MASCC categoriza os pacientes utilizando sete variáveis clínicas presentes no início da febre, sendo elas: gravidade dos sintomas, ausência de hipotensão, ausência de DPOC ativa, tipo de tumor do paciente (tumores sólidos ou neoplasias hematológicas sem infecção fúngica prévia), ausência de desidratação, status ambulatorial ao início da febre e idade menor que 60 anos. Dessa forma, uma pontuação inferior a 21 indica alto risco de complicações médicas graves, enquanto uma pontuação maior ou igual classifica o paciente em baixo risco. Embora o MASCC seja altamente sensível e validado internacionalmente para populações heterogêneas, o escore CISNE foi desenvolvido posteriormente para refinar a avaliação dos pacientes, especificamente naqueles clinicamente estáveis com tumores sólidos. Assim, o segundo escore categoriza os indivíduos em risco baixo (0), intermediário (1-2), ou alto (≥3), com base em fatores

como o status de desempenho ECOG, presença de doença cardiovascular ou pulmonar crônica, presença de mucosite grave, contagem de monócitos baixa e hiperglicemia. Os estudos comparativos indicam que o MASCC possui maior sensibilidade para captar pacientes em risco e prever complicações, enquanto o CISNE oferece maior especificidade para evitar o tratamento ambulatorial inadequado em subgrupos selecionados, além de que nenhum dos dois deve ser empregado isoladamente, sem julgamento clínico associado (COOKSLEY *et al*., 2026).

Os critérios para a definição do local de tratamento, por sua vez, baseiam-se na estabilidade clínica e em requisitos logísticos e psicossociais rigorosos, sendo essenciais para que se evitem complicações graves e um maior risco de mortalidade. Candidatos ao tratamento ambulatorial devem ser classificados como de baixo risco. Entretanto, é recomendado que esses pacientes recebam a primeira dose de antibióticos empiricamente em ambiente hospitalar e permaneçam em observação por pelo menos 4 horas antes da alta. Por outro lado, o tratamento hospitalar é mandatório para pacientes de alto risco, instabilidade hemodinâmica, internação prévia ou comorbidades descompensadas. Para os indivíduos que forem incapazes de tolerar medicação oral ou que não apresentem melhora da febre após 2-3 dias de terapia ambulatorial, também está indicado a internação hospitalar (TAPLITZ *et al*., 2018; COOKSLEY *et al*., 2026).

Etiologia microbiológica e perfil de resistência

As bactérias estão entre as principais causas de infecção documentada em pacientes com neutropenia febril, embora a epidemiologia varie conforme perfil local.

Entre os Gram-positivos, destacam-se os estafilococos coagulase-negativos, frequentemente associados a cateteres venosos centrais, além de *Streptococcus* do grupo viridans, especialmente em pacientes com mucosite grave e neutropenia profunda, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus* spp., incluindo cepas resistentes à vancomicina. Entre os Gram-negativos, são frequentes *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*. e *Pseudomonas aeruginosa*, além de *Enterobacter spp*., *Acinetobacter spp.* e *Stenotrophomonas maltophilia* (IFTEKHAR *et al*., 2026). A presença de bactérias produtoras de β-lactamases de espectro estendido, Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos e P. aeruginosa resistente altera a escolha da antibioticoterapia empírica inicial. Em uma série retrospectiva de pacientes com leucemia aguda e neutropenia febril, foram identificados 335 isolados, com predomínio de bacilos Gram-negativos (45,6%) sobre cocos Gram-positivos (30,7%); entre os principais agentes estavam E. coli (37,7%), P. aeruginosa (14,5%) e *Klebsiella* spp. (13,2%), enquanto, entre os Gram-positivos, predominaram estafilococos coagulase-negativos (41,1%), *Enterococcus* spp. (22,5%) e *S. aureus* (18,6%) (IFTEKHAR *et al*., 2026). A profilaxia antimicrobiana, especialmente com fluoroquinolonas, pode reduzir a incidência de bacteremias, mas também favorecer a seleção de resistência.

As infecções fúngicas invasivas devem ser consideradas em pacientes de alto risco com febre persistente ou recorrente apesar da antibioticoterapia de amplo espectro, sobretudo quando há neutropenia prolongada por mais de 7 dias. *Candida spp.* e *Aspergillus spp*. estão entre os principais agentes. A candidíase pode apresentar formas invasivas, enquanto *Aspergillus spp*. acomete principalmente os pulmões, podendo causar pneumonia invasiva e sinusite

invasiva; diante de suspeita de comprometimento pulmonar, a tomografia computadorizada de tórax deve ser solicitada (PATTERSON *et al*., 2016).

As infecções virais também podem ocorrer em pacientes onco-hematológicos imunossuprimidos, especialmente em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas (VON LILIENFELD-TOAL *et al*., 2026). Entre os vírus de maior relevância estão o citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr, o herpesvírus humano tipo 6 e o adenovírus, além dos vírus respiratórios comunitários, como influenza, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus, parainfluenza, rinovírus e SARS-CoV-2 (VON LILIENFELD-TOAL *et al*., 2026). O poliomavírus BK também pode ser identificado em pacientes hematológicos imunossuprimidos.

O perfil de resistência antimicrobiana constitui um ponto central, especialmente entre os bacilos Gram-negativos. Em uma série de pacientes com leucemia aguda, foram encontradas taxas de resistência de 77% à ceftriaxona, 63% à piperacilina-tazobactam e 47% aos carbapenêmicos (IFTEKHAR *et al*., 2026). Esses valores, refletem populações e instituições específicas, assim, os padrões locais devem sempre ser considerados. Apesar da variedade de agentes potencialmente envolvidos, uma parcela significativa dos episódios de neutropenia febril permanece sem identificação microbiológica ou sem foco infeccioso definido (IFTEKHAR *et al*., 2026).

Avaliação clínica e diagnóstica

A avaliação inicial do paciente onco-hematológico com neutropenia febril deve buscar possíveis focos infecciosos e reconhecer precocemente sinais de gravidade, sem atrasar o início do tratamento. A anamnese deve abordar doença de base, tratamentos realizados, data da última quimioterapia, comorbidades, transplante de células-tronco hematopoéticas, medicamentos, profilaxias e infecções prévias, além de sintomas respiratórios, digestivos, geniturinários e cutâneos. No exame físico, devem ser avaliados sinais vitais, saturação de oxigênio, estado mental, perfusão e diurese, além de cavidade oral, pele, mucosas, região perianal, aparelho respiratório, abdome e sítios de cateteres. Hipotensão, hipoxemia, alteração da consciência e oligúria sugerem maior gravidade (NUCCI, 2021).

Os exames laboratoriais devem incluir hemograma completo com diferencial leucocitário para avaliação da neutropenia, além de função renal, eletrólitos, transaminases e bilirrubinas. Na suspeita de sepse ou deterioração clínica, podem ser solicitados lactato, gasometria e testes de coagulação. A proteína C-reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) podem complementar a avaliação, mas não substituem a clínica ou as culturas. A PCR possui baixa especificidade, enquanto a PCT pode auxiliar na avaliação de infecção bacteriana, embora seu desempenho seja limitado na neutropenia febril; portanto, seus resultados devem ser interpretados em conjunto com os demais achados (HEINZ *et al*., 2017). Os exames de imagem devem ser solicitados conforme a suspeita clínica.

As coletas microbiológicas devem ser realizadas antes do início dos antimicrobianos sempre que isso não atrasar o tratamento. Recomenda-se a obtenção de pelo menos dois conjuntos de hemoculturas e, na presença de cateter venoso central, amostras periféricas e do dispositivo. Outras coletas devem ser direcionadas pelo quadro clínico. Em pacientes de alto risco com suspeita de infecção fúngica invasiva, testes micológicos, como galactomanana, podem complementar a investigação (NUCCI, 2021; LEHRNBECHER *et al*., 2023).

Antibioticoterapia empírica

O esquema de tratamento inicial indicado pelas diretrizes da ASCO/IDSA para a maioria dos pacientes com neutropenia febril, é a monoterapia com betalactâmico antipseudomonas (cefepima, meropenem, imipenem-cilastatina ou piperacilina-tazobactam) como esquema inicial. A escolha do medicamento deve ser feita conforme padrões locais de suscetibilidade, custo e disponibilidade, já que não há diferença significativa demonstrada entre as opções aconselhadas. No entanto, os carbapenêmicos devem, quando possível, ser reservados para pacientes clinicamente instáveis e a Vancomicina não é recomendada rotineiramente no esquema inicial (LEHRNBECHER *et al*., 2023). O ECIL-10 (10th *European Conference on Infections in Leukaemia*) recomenda considerar combinação em esquemas iniciais de tratamentos quando os pacientes se apresentam hemodinamicamente instáveis ou quando há probabilidade de ter bactérias resistentes. Dessa forma, em contextos de alto risco (com alta prevalência local de Gram-negativos resistentes, infecção prévia por resistentes ou paciente criticamente enfermo com sepse/choque séptico) recomenda-se espectro mais amplo, como carbapenêmico (com ou sem inibidor de betalactamase), cefalosporina antipseudomonas associada a inibidor de betalactamase, cefiderocol, ou a combinação betalactâmico + aminoglicosídeo (AVERBUCH *et al*., 2026).

A cobertura para Gram-negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, é obrigatória no esquema empírico da neutropenia febril porque as infecções causadas por esses microrganismos são de progressão rápida e alta letalidade. Nesses casos, a quimioterapia gera mucosite gastrointestinal, que, por sua vez, provoca o rompimento da barreira epitelial. Sem neutrófilos funcionais para conter essa disseminação, uma bacteremia por Gram-negativo pode evoluir para sepse e choque séptico em poucas horas, o que justifica a cobertura empírica imediata antes mesmo da identificação do agente.

A reavaliação do esquema empírico ocorre tipicamente entre 72–96 horas do início da febre, levando em conta a condição clínica do paciente e os resultados microbiológicos. Quando ocorre deterioração clínica deve-se investigar a causa e reavaliar imediatamente a cobertura antimicrobiana, com escalonamento. A febre persistente em paciente hemodinamicamente estável não deve motivar ampliação do espectro. Nesse caso, recomenda-se a investigação de causas infecciosas (incluindo patógenos oportunistas) e não infecciosas antes de qualquer mudança empírica (LEHRNBECHER *et al*., 2023).

Após a reavaliação, pacientes em carbapenêmico sem critérios de gravidade ou sem documentação microbiológica inicial são elegíveis para desescalonamento para piperacilina-tazobactam, e pacientes com documentação microbiológica e apirexia são elegíveis para terapia direcionada ao patógeno identificado. As recomendações para suspensão da medicação diferem conforme o cenário. Pacientes afebris há 48h ou mais e hemodinamicamente estáveis devem ter a terapia empírica suspensa após 72h de tratamento, independentemente da contagem de neutrófilos. Pacientes afebris há pelo menos 72h, com resolução clínica do quadro após completar o curso pretendido de tratamento também devem ter a terapia suspensa. Após a suspensão, recomenda-se observação clínica próxima (CONTEJEAN *et al*., 2022).

Terapia antifúngica e antiviral

A terapia antifúngica empírica é indicada em pacientes com neutropenia febril de alto risco que permanecem com febre inexplicada, persistente após 4 a 7 dias de antibioticoterapia.

Essa estratégia evidencia maior benefício em quadros de neutropenia superiores a 10 dias. No entanto, antes do início da terapia, deve-se buscar uma investigação diagnóstica – com hemoculturas, por exemplo – já que a febre persistente é um sinal com baixa especificidade para infecção fúngica invasiva (IFI) e pode estar presente em outras patologias de origem não fúngica. Dessa maneira, a terapia empírica pode expor pacientes sem indicação real ao tratamento. A estratégia pré-emptiva serve como alternativa de terapia antifúngica. Ela reserva o medicamento apenas para casos confirmados de IFI, obtida por hemoculturas seriadas, dosagem de galactomanana sérica, tomografia computadorizada de tórax ou ultrassonografia abdominal, em vez de tratar empiricamente todo paciente com febre persistente (LEHRNBECHER *et al*., 2023).

Na terapia de neutropenia febril com antifúngicos, os mais indicados são caspofungina e anfotericina B lipossomal (LEHRNBECHER *et al*., 2023). Estudos comparativos clássicos entre caspofungina e anfotericina lipossomal como terapia empírica demonstraram taxas de sucesso semelhantes entre os dois agentes, com maiores taxas de sobrevida em sete dias após o término da terapia e menor descontinuação por eventos adversos com a caspofungina. A anfotericina lipossomal é preferida em pacientes com maior risco de infecção por mofos não-*Aspergillus*, devido ao seu espectro mais amplo e menor resistência (LEHRNBECHER *et al*., 2023). O itraconazol intravenoso apresenta formulação adequada para esse contexto, enquanto sua formulação oral apresenta biodisponibilidade reduzida e não deve ser utilizada.

Ademais, temos o manejo de infecções virais, como o herpes simples (HSV) e o citomegalovírus. Em primeiro lugar, temos a infecção por HSV. É considerada uma patologia mucocutânea e visceral grave, a qual é tratada com aciclovir intravenoso, na posologia de 5 mg/kg a cada 8 horas por 7 a 10 dias (EBMT, 2024). Além dessa terapia, existem outras alternativas de tratamento com valaciclovir ou fanciclovir orais, mas são reservados para manifestações menos graves da doença e em casos de pneumonia, meningite ou encefalite herpética, recomenda-se aciclovir intravenoso em doses altas de 10 mg/kg a cada 8 horas por 14 a 21 dias (EBMT, 2024). Em segundo lugar, temos o citomegalovírus. Ganciclovir ou foscarnete intravenosos em dose plena são recomendados como primeira linha – com valganciclovir oral como alternativa – exceto em doença enxerto-contra-hospedeiro gastrointestinal grave (LJUNGMAN *et al*., 2019). Ademais, é de extrema importância se atentar à função renal do paciente, já que todas as doses devem ser ajustadas a ela e a mesma deve ser monitorizada para evitar toxicidade pelo ganciclovir (LJUNGMAN *et al*., 2019). Na prática, o foscarnete costuma ser preferido como primeira linha no período pré-enxertia de transplante de células hematopoiéticas quando o ganciclovir é inadequado por citopenia (LJUNGMAN *et al*., 2019).

Complicações e manejo em casos graves

A neutropenia febril é considerada uma emergência oncológica justamente pelo risco de evolução rápida para infecção sistêmica não controlada. Entre as complicações mais temidas estão a bacteremia e o choque séptico, mais frequentes quando a neutropenia é profunda (CAN <100 céls/μL) e ultrapassa sete dias de duração. Também podem surgir disfunções orgânicas agudas (insuficiência respiratória, lesão renal aguda, coagulação intravascular disseminada e instabilidade hemodinâmica), além de sangramentos que exigem suporte transfusional e alterações do estado mental. A mortalidade permanece um desfecho relevante, sobretudo entre os

pacientes classificados como alto risco pelos escores validados, e a literatura indica que as neoplasias hematológicas evoluem com maior frequência para choque séptico e falência de múltiplos órgãos do que os tumores sólidos (KLASTERSKY *et al*., 2016).

O uso de fatores estimuladores de colônias (G-CSF) também pode ter espaço em casos selecionados de alto risco, embora não deva substituir a antibioticoterapia (TAPLITZ *et al*., 2018).

A monitorização deve ser contínua: pressão arterial invasiva, débito urinário, perfusão periférica, lactato seriado e, quando disponível, saturação venosa central de oxigênio. Em pacientes com disfunção cardíaca subclínica, métodos avançados como a termodiluição transpulmonar podem revelar padrões de resistência vascular elevada e baixo índice cardíaco que redirecionam a estratégia de fluidos e vasopressores. A reavaliação seriada, com metas claras de perfusão, é o que sustenta o ajuste terapêutico nas primeiras horas, etapa decisiva num paciente cuja deterioração pode ser rápida e pouco anunciada por sinais inflamatórios clássicos (ZHONG *et al*., 2020).

Prevenção e cuidados multidisciplinares

O uso do G-CSF amplia a proliferação e a diferenciação dos neutrófilos das células progenitoras comprometidas, pois induz a maturação e aumenta a sobrevida celular e a duração da gravidade da neutropenia. Dessa forma, G-CSF pode ser utilizado em pacientes com um ou mais fatores de risco, no período de 24 a 48 horas após a primeira aplicação da dose de quimioterapia. Diante disso, o objetivo das aplicações serve para manter doses mais altas dos ciclos, porque auxilia o paciente a ter mais chances de sobrevida durante o tratamento. As colônias de G-CSF reduzem os riscos em até 50% em tumores sólidos e linfomas malignos. Os principais fatores a serem considerados para a identificação profilática de G-CSF incluem: fragilidade, idade acima dos 65 anos, histórico de neutropenia febril, estado nutricional e nível de albumina. No entanto, os efeitos adversos mais presentes são dor óssea, cefaleia, fadiga e náuseas, podendo ser controlados por paracetamol, analgésicos ou, em caso de dor mais intensa, uso de opioide. Portanto, a profilaxia do G-CSF deve ser apresentada e instruída para estudantes de medicina, médicos e equipe multiprofissional, pois todos devem saber como orientar e conduzir a G-CSF, especialmente médicos oncológicos, porque melhora a qualidade de vida e aumenta a taxa de sobrevida do paciente (GASCÓN *et al*., 2024).

Historicamente, a profilaxia antimicrobiana baseava-se no uso de penicilina e cefalexina, opções hoje de eficácia limitada. Atualmente, o uso de cefalosporinas de amplo aspecto, carbapenêmicos e profilaxia com fluoroquinolonas levou a um aumento na prevalência dos organismos gram-negativos multirresistentes, o que configura um dos maiores desafios terapêuticos na oncologia (MOLINA, 2023).

O papel da enfermagem é um dos mais importantes para a assistência, apesar do restante da equipe e demais membros serem essenciais ao apoio do paciente. Nesse contexto, o profissional da enfermagem exerce um papel contínuo e central na assistência, atuando em contato integral com os pacientes e embasado por diretrizes científicas, humanistas e de pensamento crítico, possuindo o julgamento clínico necessário para reconhecer precocemente os sinais e sintomas que sugerem deterioração clínica do paciente.

Por fim, a educação do paciente e cuidador, em hospitais, é o primeiro passo para um desfecho favorável. O processo de identificação deve

iniciar já na consulta oncológica, mapeando indivíduos de alto risco <500 células μ/L (com previsão de neutropenia profunda nos dez dias após a quimioterapia). Instituições de excelência adotam a estratégia de fornecer "cartões de alerta" (como um cartão de prioridade vermelho) a esses pacientes, garantindo-lhes acesso direto imediato ao pronto-socorro. Esses protocolos exigem treinamento contínuo de toda a equipe de atendimento, como estudantes de medicina, residentes, especialistas e equipe de enfermagem, visando assegurar um fluxo rápido onde a primeira dose de antibiótico seja administrada na primeira hora após a admissão. A implementação dessas intervenções não apenas encurta o tempo até o tratamento, mas demonstra forte impacto na redução das taxas de deterioração clínica e da necessidade de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (COLUNGA-PEDRAZA *et al*., 2024).

CONCLUSÃO

A neutropenia febril em pacientes onco-hematológicos é uma emergência oncológica, e o desfecho depende da rapidez e da qualidade da conduta inicial. A literatura revisada mostra que o reconhecimento precoce, associado à estratificação de risco por escores como MASCC e CISNE, permite separar os pacientes elegíveis ao tratamento ambulatorial dos que precisam de internação. Esses escores não substituem o julgamento clínico. A antibioticoterapia empírica com betalactâmico antipseudomonas deve ser iniciada na primeira hora, com coleta prévia de culturas sempre que isso não atrasar o tratamento. Esquemas de espectro mais amplo ficam reservados para pacientes instáveis ou com risco de germes resistentes, e o esquema deve ser reavaliado entre 72 e 96 horas. A resistência antimicrobiana entre os Gram-negativos e a variação dos perfis locais reforçam a necessidade de individualizar a escolha do antimicrobiano conforme a epidemiologia de cada serviço. A terapia antifúngica e a terapia antiviral devem ser direcionadas a cenários específicos, como febre persistente e neutropenia prolongada. O G-CSF tem papel profilático em pacientes selecionados, mas não substitui a antibioticoterapia. Por fim, a atuação multidisciplinar, o treinamento das equipes e a educação de pacientes e cuidadores encurtam o tempo até o antibiótico e reduzem deterioração clínica e admissões em UTI. Conclui-se que o conhecimento atualizado sobre o tema é fundamental para padronizar condutas, melhorar o prognóstico e reduzir complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVERBUCH, D. *et al*. Empirical and Targeted Antimicrobial Therapy in Patients with Febrile Neutropenia and Haematological Malignancy or After Haematopoietic Cell Transplantation: Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia. The Lancet Infectious Diseases, v. 26, n. 6, p. e232-e247, 2026. DOI: 10.1016/S1473-3099(25)00619-X.

CHRISTOPEIT, M. *et al*. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Infections in Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy and Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation: 2020 Update of the Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Annals of Hematology, v. 100, n. 2, p. 321-336, 2021. DOI: 10.1007/s00277-020-04297-8.

COLUNGA-PEDRAZA, J. E. *et al*. Overcoming Challenges to Reduce Time to Antibiotic Therapy in Febrile Neutropenic Children: Insights from a Mexican Center. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 46, supl. 6, p. S193-S201, 2024. DOI: 10.1016/j.htct.2024.04.123.

CONTEJEAN, A. *et al*. Antimicrobial Stewardship in High-Risk Febrile Neutropenia Patients. Antimicrobial Resistance & Infection Control, v. 11, n. 1, p. 52, 2022. DOI: 10.1186/s13756-022-01084-0.

COOKSLEY, T. *et al*. Febrile Neutropenia in Patients Treated with Chemotherapy/Immune Checkpoint Inhibition: A MASCC Consensus Statement. Supportive Care in Cancer, v. 34, n. 8, p. 813, 2026. DOI: 10.1007/s00520-026-11045-7.

DE JONGE, N. A. *et al*. Mucositis-Associated Bloodstream Infections in Adult Haematology Patients with Fever During Neutropenia: Risk Factors and the Impact of Mucositis Severity. Supportive Care in Cancer, v. 32, n. 9, p. 579, 2024. DOI: 10.1007/s00520-024-08776-w.

GASCÓN, P. *et al*. Optimal Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Prophylaxis to Improve Survival in Cancer Patients Receiving Treatment: An Expert View. Wiener Klinische Wochenschrift, v. 136, n. 11-12, p. 362-368, 2024. DOI: 10.1007/s00508-023-02300-6.

HEINZ, W. J. *et al*. Diagnosis and Empirical Treatment of Fever of Unknown Origin (FUO) in Adult Neutropenic Patients: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Annals of Hematology, v. 96, n. 11, p. 1775-1792, 2017. DOI: 10.1007/s00277-017-3098-3.

IFTEKHAR, A. *et al*. Descriptive Analysis of Frequency and Antimicrobial Susceptibility of Pathogens Isolated from Acute Leukemia Patients with Febrile Neutropenia over a Four-Year Period at a Tertiary Hospital. BMC Infectious Diseases, v. 26, n. 1, p. 730, 2026. DOI: 10.1186/s12879-026-12918-2.

KECK, J. M. *et al*. Approach to Fever in Patients with Neutropenia: A Review of Diagnosis and Management. Therapeutic Advances in Infectious Disease, v. 9, p. 1-17, 2022. DOI: 10.1177/20499361221138346.

KIM, M. J.; FORLINI, C.; KREMSREITER, K. Neutropenia: Evaluation and Management in the Primary Care Setting. American Family Physician, v. 112, n. 6, p. 618-628, 2025.

KLASTERSKY, J. *et al*. Management of Febrile Neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology, v. 27, supl. 5, p. v111-v118, 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdw325.

LEHRNBECHER, T. *et al*. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients with Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. Journal of Clinical Oncology, v. 41, n. 9, p. 1774-1785, 2023. DOI: 10.1200/JCO.22.02224.

LJUNGMAN, P. *et al*. Guidelines for the Management of Cytomegalovirus Infection in Patients with Haematological Malignancies and After Stem Cell Transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). The Lancet Infectious Diseases, v. 19, n. 8, p. e260-e272, 2019. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0.

MOLINA, K. C. Best Practices in the Management of Infectious Complications for Patients with Cancer: Management of Febrile Neutropenia. Journal of the Advanced Practitioner in Oncology, v. 14, n. 3, p. 201-206, 2023. DOI: 10.6004/jadpro.2023.14.3.4.

NUCCI, M. How I Treat Febrile Neutropenia. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, v. 13, n. 1, p. e2021025, 2021. DOI: 10.4084/MJHID.2021.025.

PATTERSON, T. F. *et al*. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, v. 63, n. 4, p. e1-e60, 2016. DOI: 10.1093/cid/ciw326.

SOCIEDADE EUROPEIA DE TRANSPLANTE DE SANGUE E MEDULA ÓSSEA. Manual sobre Transplante de Células Hematopoiéticas e Terapias Celulares. Genebra: Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e Medula Óssea, 2024.

SONIS, S. T. *et al*. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients. Cancer, v. 100, n. 9, p. 1995-2025, 2004. DOI: 10.1002/cncr.20162.

TAPLITZ, R. A. *et al*. 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, v. 36, n. 14, p. 1443-1453, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6211.

VON LILIENFELD-TOAL, M. *et al*. Community-Acquired Respiratory Virus Infections in Patients with Haematological Malignancies or Undergoing Haematopoietic Cell Transplantation: Updated Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia. The Lancet Infectious Diseases, v. 26, n. 3, p. e193-e206, 2026. DOI: 10.1016/S1473-3099(25)00365-2.

ZHONG, L. *et al*. Non-Catecholamine Vasopressors in the Treatment of Adult Patients with Septic Shock: Evidence from Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. Journal of Intensive Care, v. 8, n. 1, p. 83, 2020. DOI: 10.1186/s40560-020-00500-0.