

Neutropenia Febril: o perfil do tratamento antifúngico em paciente onco-hematológico

Febrile Neutropenia: The Profile of Antifungal Treatment in Onco-Hematologic Patients

ROSA, J.R.¹; REIS, N.S.²; BRITO, E.S.²

¹ Programa de Residência Multiprofissional do Instituto de Gestão Estratégica do Distrito Federal (IGESDF), Brasília, Brasil.

² Instituto de Gestão Estratégica do Distrito Federal (IGESDF), Brasília, Brasil.

Resumo:

Introdução: A Neutropenia Febril (NF) é uma complicação frequente e grave, podendo ser um sintoma da patologia onco-hematológica, normalmente apresentada após ciclo de quimioterapia citotóxica. Na maioria dos casos a etiologia infecciosa não pode ser determinada, tendo por principal sintoma a febre de origem desconhecida. As terapias antifúngicas empíricas iniciam-se nos casos de NF por infecção grave. **Objetivo:** descrever o perfil dos pacientes com diagnóstico de NF, dos antifúngicos mais utilizados incluindo o tempo de início e duração, e dos fungos mais prevalentes na unidade de onco-hematologia de um hospital terciário do Distrito Federal. **Métodos:** estudo retrospectivo, descritivo, de caráter observacional e abordagem metodológica quantitativa, que foi desenvolvido em um hospital terciário do Distrito Federal. Foram coletados dados do ano de 2020 de todos os pacientes que fizeram uso de antifúngicos na unidade de onco-hematologia com diagnóstico de neutropenia febril. **Resultados:** verificou-se que, de um total de 97 pacientes, 43 possuíam diagnóstico de neutropenia febril. Os antifúngicos que se destacaram no uso empírico foram o fluconazol (83,7%), o voriconazol (60,5%) e a anidulafungina (34,9%). Dentre os pacientes diagnosticados com neutropenia febril, 95,34% fizeram quimioterapia antineoplásica na internação anterior ao diagnóstico. **Conclusão:** o perfil de medicamentos antifúngicos está de acordo com a bibliografia especializada da área para a primeira linha de tratamento, com a classe dos azóis sendo predominante. Este estudo demonstrou que o perfil predominante dos pacientes que evoluíram com NF foi do sexo masculino, com diagnóstico de LMA (leucemia mieloide aguda), que fizeram tratamento prévio com quimioterapia e apresentavam comorbidades.

Palavras-chave: Neutropenia febril, Tratamento empírico, Antifúngicos, Onco-hematologia, Protocolo.

Abstract

Introduction: Febrile Neutropenia (NF) is a frequent and serious complication, which can be a symptom of onco-hematological pathology, usually presented after a cycle of cytotoxic chemotherapy. In most cases, the infectious etiology cannot be determined, and the main symptom is fever of unknown origin. Empirical antifungal therapies are initiated in cases of NF due to severe infection. The aim of this article is to describe the profile of patients diagnosed with NF, the most commonly used antifungals, including time of onset and duration, and the most prevalent fungi in the onco-hematology unit of a tertiary hospital in the Federal District. As for the methods used, this is a retrospective, descriptive, observational study with a quantitative methodological approach, which was carried out in a tertiary hospital in the Federal District. Data was collected from 2020 on all patients who used antifungals in the onco-hematology unit diagnosed with a diagnosis of febrile neutropenia. This study found that, out of a total of 97 patients, 43 had a diagnosis of febrile neutropenia. The antifungals that stood out in empirical use were fluconazole (83.7%), voriconazole (60.5%) and anidulafungin (34.9%). Among the patients with febrile neutropenia, 95.34% had undergone antineoplastic chemotherapy in the hospitalization prior to diagnosis. The conclusion of the study is that the antifungal drug profile is in accordance with the specialized bibliography in the area for the first line of treatment, with the azoles class being predominant. This study shows that the predominant profile of patients who evolved with NF was male, with a diagnosis of AML (acute myeloid leukemia), who had undergone previous treatment with chemotherapy and had comorbidities.

Keywords: Febrile neutropenia, Empirical treatment, Antifungals, Onco-hematology, Protocol.

Introdução

A Neutropenia Febril é uma complicação frequente e grave, podendo ser um sintoma da patologia onco-hematológica, normalmente apresentada após ciclo de quimioterapia citotóxica. Aproximadamente 20% dos pacientes necessitam ser hospitalizados e a mortalidade pode alcançar níveis superiores a 50%^{1,2}.

Os tratamentos quimioterápicos podem levar a NF com mecanismos diretos e indiretos, sendo eles citotóxicos ou imunossupressores, devido essas drogas atuarem na redução da produção de células progenitoras de crescimento rápido, ou na inibição da proliferação de precursores mieloides para afetar adversamente a hematopoiese. Após os ciclos de quimioterapia, devido às barreiras rompidas como as de mucosas, os pacientes ficam expostos a agente potencialmente infeccioso o que pode evoluir para infecções de corrente sanguínea³.

Na maioria dos casos, a etiologia infecciosa não pode ser determinada, tendo por principal sintoma a febre de origem desconhecida. Algumas manifestações são comuns na neutropenia como a deficiência da medula óssea, especialmente associada à mielossupressão e à redução de leucócitos, a redução de leucócitos, podendo ou não estar relacionado à redução de eritrócitos e plaquetas, tendo como possíveis causas a anemia aplásica, leucemia, mielodisplasia, anemia megaloblástica e tratamentos quimioterápicos, dentre outras^{2,4}.

O diagnóstico é definido através da análise de sintomas clínicos e de exames laboratoriais, tais como: hemograma completo, hemocultura, tanto de acessos periféricos quanto centrais, urocultura e *swab* de nasofaringe⁴.

Ainda sem o diagnóstico, inicia-se a terapia antimicrobiana, que é a primeira escolha para esse tratamento. As terapias medicamentosas iniciam com antibióticos de amplo espectro, juntamente com a avaliação clínica e microbiológica apropriada. As terapias antifúngicas empíricas iniciam-se nos casos de NF por infecção grave, após longos períodos de neutropenia e que não respondem a 3-5 dias de antibióticoterapia³.

Falhas no tratamento da NF podem levar a uma in-

fecção fúngica invasiva, o que eleva a morbimortalidade. Conforme a Revista Brasileira de Oncologia Clínica, vários estudos têm demonstrado que os patógenos como *Candida spp*, seguido por *Aspergillus spp*, são os mais comuns³.

Todos esses tratamentos têm sido empregados de forma empírica, somente com a análise clínica realizada na admissão do paciente, uma vez que o diagnóstico de NF é confirmado somente após a realização dos exames laboratoriais citados, cujos resultados possuem prazos para entrega acima de 24 horas. A falta de celeridade para início do tratamento, sem o embasamento em dados concretos, ocasiona prejuízos para o prognóstico do paciente⁵.

Mediante a contextualização, o objetivo principal deste trabalho foi descrever o perfil dos pacientes com diagnóstico de NF, dos antifúngicos mais utilizados incluindo tempo de início e duração, e dos fungos mais prevalentes na unidade de onco-hematologia de um hospital terciário do Distrito Federal. Este servirá como impulso idealizador para construção de um protocolo de manejo de pacientes com neutropenia febril, o que poderá levar a uma terapia direcionada com melhor eficácia de tratamento antifúngico e, conseqüentemente, pode contribuir com a diminuição da morbimortalidade relacionada a essa condição.

Métodos

Delineamento do estudo

Estudo retrospectivo, descritivo, de caráter observacional e abordagem metodológica quantitativa, desenvolvido em um hospital terciário do Distrito Federal, que presta atendimento de alta complexidade e referenciado. Integrado ao SUS, 100% dos pacientes são encaminhados pela Secretaria de Saúde a partir das regionais de saúde. Esse hospital possui 24 leitos de enfermaria destinados à paciente onco-hematológico, dentre os quais 8 são exclusivos para pacientes que internam para realizar o ciclo de quimioterapia.

Coleta de dados

Foram coletados dados referentes aos pacientes internados de janeiro a dezembro de 2020 com diagnóstico de neutropenia febril, que fizeram uso de an-

tifúngicos (fluconazol, voriconazol, anidulafungina, anfortericina B lipossomal, anfotericina B desoxicolato, anfotericina B complexo lipídico e micafungina) com doses terapêuticas. Os dados foram coletados através da análise de prontuário eletrônico e relatórios do serviço de farmácia clínica. As variáveis coletadas a partir do prontuário foram: idade, sexo, diagnóstico, medicamentos antifúngicos em doses terapêuticas utilizados durante a internação hospitalar, comorbidades, resultados e solicitação de culturas, e desfecho da internação (alta hospitalar, óbito ou transferência).

Amostra

Composta por todos os pacientes internados na unidade de onco-hematologia clínica, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, que receberam o diagnóstico de neutropenia febril em prontuário e fizeram uso da terapia antifúngica com doses terapêuticas. Todos aqueles que utilizaram antifúngicos somente em doses profiláticas foram excluídos do estudo.

Considerações éticas

Tabela 1. Perfil dos pacientes onco-hematológicos que tiveram diagnóstico de neutropenia febril no ano de 2020.

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal – CEP/IGESDF (número do parecer: 4.206.295).

Resultados

Perfil dos pacientes com diagnóstico de neutropenia febril

O presente estudo analisou os pacientes que estiveram internados na unidade de internação onco-hematológica do Hospital de Base do Distrito Federal que fizeram uso de antifúngicos. Do total de 97 pacientes, 43 (44,3%) tiveram diagnóstico de neutropenia febril, sendo a maioria do sexo masculino e com a média de idade de 41 anos com desvio padrão de ± 13 anos (Tabela 1). Tais pacientes apresentavam diferentes neoplasias, nas quais se destacaram leucemia mieloide aguda - LMA (41,8%), leucemia linfoblástica aguda - LLA (25,6%) e linfoma não Hodgkin de grandes células B- LNHGCB (9,3%), onde 65,1% deles possuíam comorbidades como hipertensão arterial (23,2%), diabetes mellitus (13,9%) e hipotireoidismo (4,6%).

Características	Numero de pacientes	
	N	%
Sexo		
Masculino	25	58,14
Feminino	18	41,86
Diagnóstico		
Leucemia Mieloide Aguda	18	41,80
Leucemia Linfoblástica Aguda	11	25,58
Linfoma não Hodgkin de grandes células B	4	9,30
Anemia Aplásica	2	4,65
Leucemia Linfoblástica Crônica	2	4,65
Linfoma de Burkitt	2	4,65
Mieloma Múltiplo	1	2,32
Síndrome Mielodisplásica	1	2,32
Leucemia Mieloide Crônica	1	2,32
Pancitopenia	1	2,32

Características	Numero de pacientes	
	N	%
Comorbidades		
Hipertensão Arterial Sistêmica	10	23,25
Diabetes Mellitus	6	13,95
Hipotireoidismo	2	4,65
Dislipidemia	1	2,32
Trombose venosa profunda	1	2,32
Miastenis gravis	1	2,32
Anemia hemolítica autoimune	1	2,32
Hepatopatia	1	2,32
Imunodeficiência humana	1	2,32
Nefropatia	1	2,32
Hiperparatireoidismo	1	2,32

Fonte: Elaborado pela autora

Dentre os pacientes diagnosticados com neutropenia febril, 95,34% fizeram quimioterapia antineoplásica na internação anterior ao diagnóstico, sendo que o protocolo mais frequente foi o 7 + 3 (Tabela 2). Dentre esses pacientes 44% evoluíram a óbito, sendo que 28,57% (8) apresentavam comorbidades prévias.

Um dos tratamentos para recuperação do sistema imune desses pacientes pós quimioterapia é o uso do filgrastim, entre os pacientes em estudo 60,46% (26) fizeram uso do mesmo, e dentre eles 65 % (17) evoluíram a óbito sendo que 2 deles fizeram o protocolo 7+3 e 2 o HYPERCVAD.

Tabela 2. Protocolos quimioterápicos mais prevalentes entre os pacientes com NF na unidade de onco-hematologia

Protocolo Quimioterápico	Numero de pacientes	
	N	%
7+3	9	20,93
HYPERCVAD	8	18,60
HIDAC	4	9,30
Pethema	3	6,97
FLAG-IDA	3	6,97
Sem tratamento	2	4,65
R-CHOP	2	4,65
R-DAECHOP + HDMTX	1	2,32
R-CODOX	1	2,32

Protocolo Quimioterápico	Numero de pacientes	
	N	%
BFM 90	1	2,32
Cyve	1	2,32
Azacitidina	1	2,32
Ciclosporina + Timoglobulina	1	2,32
Timoglobulina	1	2,32
Rituximabe	1	2,32
S-HAN	1	2,32
MEC	1	2,32
DTAPACE	1	2,32
R-FC	1	2,32

Fonte: Elaborado pela autora

Perfil de tratamento antifúngico

Os 43 pacientes diagnosticados com neutropenia febril fizeram uso de antifúngicos em doses terapêuticas, os quais foram: fluconazol, anidulafungina, voriconazol, anfotericina B lipossomal, anfotericina B complexo lipídico, anfotericina B desoxicolato e micafungina. Dentre estes antifúngicos, destaca-se entre os que mais foram utilizados para tratamento

o fluconazol (83,7%), o voriconazol (60,5%) e a anidulafungina (34,9%) (Tabela 3).

O uso dos medicamentos fluconazol e voriconazol como profiláticos foi utilizado em 10 pacientes, logo, apenas 16% dos pacientes, além de terem utilizados doses terapêuticas de antifúngicos, faziam profilaxias anteriormente.

Tabela 3. Perfil de antifúngicos mais utilizados em doses terapêuticas na unidade de internação onco-hematológica do Hospital de Base do Distrito Federal

Antifúngico	Numero de pacientes	
	N	%
Fluconazol	36	83,7
Voriconazol	26	60,5
Anidulafungina	15	34,8
Anfotericina B lipossomal	13	30,2
Anfotericina B desoxicolato	1	2,3
Anfotericina B complexo lipídico	1	2,3
Micafungina	1	2,3

Desta amostragem de 43 pacientes, 17 (39,5%) iniciaram o tratamento até o 2º dia de internação, 4 (9,3%) iniciaram o tratamento entre 3 e 5 dias, e 18 (41,8%) iniciaram posteriormente ao 5º dia. O tempo de tratamento com esses medicamentos foi no

mínimo de 0 dia, ou seja, menos de 24 horas, e no máximo de 20 dias, sendo que houve uma média de 28 dias de internação.

Observou-se que de 24 pacientes que evoluíram a

óbito, 10 (41,7%) deles iniciaram o tratamento empírico até o 2º dia de internação, 4 (16,7%) entre o 3º e 7º dia e os demais posteriormente, obtendo uma média de 12 dias para início de tratamento.

Para definição do tratamento que melhor se adequa a situação, foram realizados exames laboratoriais (cultura e hemograma) em 28 (65%) destes pacientes, onde 19 (44%) tiveram culturas solicitadas com resultados disponíveis durante a internação e 9 (20%) sem resultados disponíveis durante a internação. A partir dos resultados disponíveis, foi observado que 4 dos pacientes tiveram crescimento de fungos *Aspergillus spp* (2) e *Candida spp* (2). Estes pacientes tiveram um tempo médio de internação de 21 dias.

Dos pacientes que não possuíam resultado de cultura, 11,6% evoluíram a óbito, uma vez que, esses resultados levam mais de 72 horas para serem finalizados.

Discussão

O conhecimento acerca do perfil do paciente com neutropenia febril é essencial para auxiliar na prevenção e no direcionamento de ações da equipe de saúde. As neoplasias mais comuns LLA, LMA e LNHGB presentes neste estudo ocupam a décima segunda posição dos cânceres mais incidentes no Brasil⁶. Entre os participantes do estudo, o diagnóstico mais prevalente foi o de leucemia, seguido de linfoma, o que é compatível com os dados encontrados por Madran *et al.* (2018)⁷. O estudo de Cataño-Toro *et al.* (2019) apresenta os mesmos diagnósticos, porém, com linfoma ocupando a primeira posição⁸.

Em relação ao perfil sociodemográfico, os homens também foram maioria nos dados de Madran *et al.* (2018) entretanto, a faixa etária diferiu bastante, tendo como média de idade 57 anos, conflitando com os pacientes desse estudo que apresentaram idade média de 41 anos⁷.

Um estudo de Garcia *et al.* (2018) demonstrou que as comorbidades influenciam negativamente com o quadro de neutropenia prolongada, sendo considerado esse paciente de alto risco, onde 11% evoluíram a óbito⁹. No estudo em questão, 28,57% (8) dos pacientes que apresentavam comorbidades evoluíram a óbito.

Cantwell & Perkins *et al.* (2018) demonstraram que uma das principais causas de NF é a toxicidade de-

vido a quimioterapia, pois levam a muitos danos e infecções graves com risco de vida podendo evoluir para óbito¹⁰. Analisou-se neste estudo que grande parte dos pacientes pós-quimioterapia evoluíram com o quadro de NF e óbito, o que pode ter corroborado com esse quadro é o fato dos principais protocolos utilizados 7+3 (20,93%), HYPERCVAD (18,60%) e HiDAC (9,30%), possuírem drogas como citarabina, daunorrubicina, metotrexato, ciclofosfamida, vincristina onde os principais efeitos adversos são neutropenia e mielossupressão e possuírem maiores riscos de desenvolver NF¹¹.

Segundo Llamas (2016) demonstrou que alguns protocolos quimioterápicos possuem maior chance de desenvolver NF, nesses casos é importante fazer o uso do filgrastim pós quimioterapia, dando uma maior sobrevida e redução na mortalidade¹¹. Neste estudo foi possível observar que 60% dos pacientes fizeram o uso do filgrastim, entretanto houve uma mortalidade alta de 65 % desses.

Marchetti, Condonier, Calandra (2007) analisaram práticas europeias realizadas com esse perfil de pacientes, tendo encontrado que 97% dos especialistas faziam uso empírico de antifúngicos, com um tempo médio para início de 3-5 dias após o início do tratamento com antimicrobiano, associado a sintomas como febre persistente, sendo os medicamentos utilizados: anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal, fluconazol, voriconazol e caposfungina, demonstrando que o uso de profilaxias influenciava na droga de escolha¹². Apesar do perfil de antifúngicos ser muito semelhante ao encontrado neste estudo, foi demonstrado que uma parcela significativa dos pacientes iniciou o tratamento após o 5º dia de antibiótico terapia, sendo que foi obtido uma mortalidade entre eles de 16,2%.

Cornelius, Clancy, Hong (2007) demonstraram que o tratamento empírico com o uso de antifúngicos na neutropenia febril reduz a mortalidade entre os pacientes que não responderam aos agentes antibacterianos¹³. Em seu estudo demonstrou-se ainda que as equinocandinas são eficazes e bem toleradas neste cenário, sendo a classe mais eficaz de agentes antifúngicos para o tratamento empírico da neutropenia febril, avaliada pela mortalidade e respostas ao tratamento. Em contrapartida no estudo de Marchetti, Condonier, Calandra (2007) os antifúngicos mais utilizados de forma empírica foram voriconazol, fluconazol e anfotericina B lipossomal,

escolhidos a partir de um possível foco infeccioso¹².

Os estudos supracitados corroboram com os dados compilados, uma vez que, as drogas de escolha são eficazes para o tratamento empírico, apesar de ir a conflito com o estudo de Cornelius, Clancy, Hong (2007), que evidenciaram as equinocandinas como principal opção terapêutica, enquanto neste estudo houve o uso de fluconazol em 83,7% do paciente¹³.

Estudo de Marchetti, Condonier, Calandra (2007) descreveram os principais patógenos que acometem na NF como os das espécies de *Aspergillus* spp e *Candida* spp, em sua maioria ocasionada por um período prolongado de neutropenia e após falha na terapia antimicrobiana¹². Houve o crescimento de ambas as espécies nos pacientes em estudo, que tinham um tempo médio de 21 dias de internação até o início do tratamento com antifúngicos.

Os fatores limitantes deste estudo foram: o fato de o hospital não realizar o exame de galactomanana, importante para rastreio de *Aspergillus* spp; além disso, a falta de celeridade nos resultados das culturas impacta diretamente no tratamento, o que podemos observar que 20% dos pacientes não tiveram resultado disponível a tempo durante sua internação. A instituição não realiza o exame de fungigrama, segundo um estudo de Araujo (2012) as hemoculturas são menos sensíveis a fungos de modo que podem levar até 4 semanas para crescimento, assim necessitando de mais exames complementares para diagnóstico, o que pode conflitar os resultados deste estudo¹⁴. Um dado pendente neste estudo é se houve desabastecimento dos medicamentos antifúngicos no ano de 2020, visto que impacta diretamente na escolha do tratamento.

É de extrema relevância estudos que direcionam a elaboração de manuais para tratamento de neutropenia febril, visto que, no estudo em questão a unidade não possui um padrão de tratamento, o que é refletido no perfil de tratamento explicitado nos resultados.

Em consonância com Madran *et al.*(2018) o programa implementado em seu estudo demonstrou-se benéfico para os pacientes, pois houve adesão de manejo de antimicrobianos, estudando a colonização do ambiente hospitalar, o perfil dos pacientes e de antimicrobianos, havendo assim uma redução significativa de mortalidade. Dentre outros fatores que foram beneficiados com este programa,

encontra-se também a padronização das terapias antimicrobianas, a conscientização da equipe multiprofissional, ocasionando a redução do índice de infecções com perfil multirresistente⁷.

Bellesso *et al.*(2017) também enfatizou que as instituições de saúde devem se basear no índice de gravidade MASCC (*Multinational Association for Supportive Care of Cancer*), para determinar um protocolo de manejo de neutropenia febril, a fim de beneficiarem os pacientes com tratamento completo e eficaz¹⁵.

Diante disso, esse estudo corrobora para que após este levantamento de dados, seja avaliada a implementação de programas similares, visando o conhecimento do perfil antimicrobiano da unidade, a segurança, efetividade, controle de infecção hospitalar e manejo adequado do tratamento de neutropenia febril, impactando assim, na qualidade da assistência ofertada ao paciente.

Conclusão

A neutropenia febril é uma emergência oncológica que necessita de cuidados especiais e diferenciados, sendo que este estudo demonstrou que o perfil predominante dos pacientes que evoluíram com NF foi do sexo masculino, com diagnóstico de LMA, tratamento prévio com quimioterapia e com comorbidades.

Os medicamentos antifúngicos utilizados estão de acordo com o encontrado na literatura para primeira linha de tratamento, sendo eles: fluconazol, voriconazol, anfotericina B lipossomal e anidulafungina, sendo os azóis a classe mais utilizada. Porém, a falta de celeridade nos resultados de exames laboratoriais pode ter impactado diretamente na escolha terapêutica, que culminou em uma taxa de mortalidade de 53% dos pacientes. Isso demonstra que é de extrema valia traçar um perfil de micro-organismos da unidade, possibilitando guiar um tratamento antimicrobiano.

Observou-se que 16,2% dos pacientes não iniciaram o tratamento dentro do 3º- 5º dia de uso de antimicrobiano, evoluindo a óbito, o que demonstra a importância de se iniciar na janela de tempo correta, mais uma vez mostrando a importância de protocolos de manejo de neutropenia febril.

A impossibilidade de demonstrar uma correlação entre os dados de mortalidade e os fatores de risco

e exames importantes para rastreamento de fungos não serem realizados no hospital, foram alguns fatores limitantes nesse estudo. Entretanto não impactaram na descrição do perfil dos pacientes diagnosticados com NF e dos antifúngicos na unidade descrevendo as variáveis proposta no objetivo. Sugere-se que estudos posteriores possam avaliar a contribuição de outros fatores de risco para o desenvolvimento de neutropenia febril entre pacientes onco-hematológicos.

Os achados deste estudo poderão servir como orientadores para construção de um protocolo de manejo de pacientes com neutropenia febril, pois descreve alguns fatores de risco e a importância de se determinar tempo para início da terapia e critérios de escolha, bem como a necessidade da solicitação de exames que auxiliem na definição do diagnóstico. Esse protocolo poderá levar a uma terapia direcionada com melhor eficácia de tratamento, que, conseqüentemente, pode contribuir com a diminuição da morbimortalidade relacionada a essa condição.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Referências Bibliográficas

1. Ferreira, J.N. *et al.* Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2017;70(6):1301-8.
2. Pereira, M.A. *et al.* Neutropenia Febril. *Acta médica*. Porto Alegre. 33(1): [6], 21 dez. 2012.
3. Pasqualotto, A.C. Neutropenia Febril. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica* 2004. Vol. 1. N.º 3 (Set/Dez) 9-21
4. O'Brien, C. Dempsey, O. Kennedy, M.J. Febrile neutropenia risk assessment tool: improving clinical outcomes for oncology patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2014 Apr;18(2):167-74.
5. Holtan SG, Majhail NS, Weisdorf DJ. Complications After Hematopoietic Cell Transplantation. In *Hematology: Basic Principles and Practice*. Elsevier Inc. 2018. p. 1669-1684.e2
6. Instituto Nacional do Câncer – INCA Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
7. Madran, B. *et al.* Implementation of an antimicrobial stewardship program for patients with febrile neutropenia. *American journal of infection control*, 46(4), 420-424.2018.
8. Toro, *et al.* Febrile neutropenia in patients with hematological malignancies at a reference center in Colombia. *Salud, Barranquilla*. Vol.35 no.2. May/Aug. 2019.
9. Garcia, R.C.L. *et al.* Neutropenia Febril: Abordagem diagnóstica e terapêutica. *Acta medica* vol, 39. N. 2 (2018).
10. Cantwell & Perkins *et al.* Infectious Disease Emergencies in Oncology Patients. *Emergencies Medicine Clinics*, Vol. 36, chap. 4. P795-810.2018.
11. Llamas, J.R.R. Neutropenia Febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016;15(4):212-221.
12. Marchetti, O., Cordonnier. C., Calandra, T. Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *EJC SUPPLEMENTS* 5. PG 32 – v4/2. 2007.
13. Cornelius, J. Clancy, E M. Hong, N. *Princípios e Prática de Doenças Infecciosas de Mandell, Douglas e Bennett*. Cap. 40, 509-514.e3, 2007.
14. Araujo, MRE. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. *J Infect Control* 2012; 1 (1): 08-19.
15. Bellesso. M *et al.* Triagem para tratamento ambulatorial da neutropenia febril. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 32 (5).2010.