

Neutropenia Febril

Febrile Neutropenia

Alessandro Comarú Pasqualotto*

Resumo

As infecções permanecem sendo uma das mais importantes complicações de neutropenia induzida por quimioterapia. A terapia empírica inicial destes pacientes deve ser baseada em dados epidemiológicos locais e em padrões de suscetibilidade aos antimicrobianos. O primeiro passo deve ser a categorização do risco de complicações, com base em ferramentas validadas para este fim. Enquanto pacientes em baixo risco podem ser tratados a nível ambulatorial, pacientes de alto risco necessitam hospitalização. Para esses, terapia antimicrobiana com cobertura contra bacilos gram-negativos deve ser instituída. Glicopeptídeos poderão ser incluídos no regime inicial em pacientes com suspeita de infecção por bactéria gram-positiva, como naqueles que se apresentam com choque. Em adição, causas não infecciosas para a febre deverão ser buscadas. As estratégias para estratificação de riscos e os principais recursos diagnósticos e terapêuticos para pacientes com neutropenia febril serão discutidos neste artigo.

Palavras-chave

Neutropenia febril; câncer; quimioterapia; fungemia; bacteremia.

Abstract

Infection remains one of the most important complications of chemotherapy-induced neutropenia. Initial empirical therapy is based on local epidemiology and drug-susceptibility patterns. The first step should be the risk categorization of patients on the basis of a validated risk assessment tool. While patients at low risk can be treated as outpatients, high risk patients need to be hospitalized. For these high risk patients, antimicrobial therapy with coverage against gram-negative microorganisms should be provided. A glycopeptide can be included in the initial treatment of those patients in which a gram-positive bacterial etiology is suspected, as in those patients presenting with shock. In addition, noninfectious causes of fever need to be sought. Risk stratification strategies, and main diagnostic and therapeutic issues regarding febrile neutropenia are presented in this article.

Key Words

Febrile neutropenia; cancer; chemotherapy; fungemia; bacteremia.

INTRODUÇÃO

A probabilidade de um paciente neutropênico desenvolver infecção depende da intensidade da neutropenia e da duração da mesma. Enquanto menos de 30% dos pacientes com neutropenia por < 1 semana desenvolvem febre ou outra evidência de infecção, virtualmente todos aqueles com neutropenia mais prolongada adquirem infecção. Bacteremia costuma ocorrer em ao menos de 20% dos pacientes com contagem de neutrófilos < 100 células/mm³. (1,2) Devido ao elevado risco de infecção e óbito, terapia antimicrobiana empírica deve ser compulsoriamente iniciada para pacientes com neutropenia e febre, após coleta de espécimes que permitam a identificação do agente causador.

O presente artigo visa resumir as estratégias diagnósticas e terapêuticas para pacientes neutropênicos com febre. Embora as recomendações abaixo tenham derivado amiúde do conhecimento e experiência com malignidades hematopoiéticas e linfoproliferativas, generalização pode ser considerada para pacientes neutropênicos febris com outras doenças neoplásicas. Naturalmente, tais recomendações gerais não deverão substituir o juízo clínico criterioso, havendo necessidade de individualização para cada contexto. Sempre que possível, a abordagem multidisciplinar (oncologistas, hematologistas e infectologistas) poderá facilitar o manejo do caso.

DEFINIÇÕES

1. Febre

Definida como única temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ por ao menos 1h, na ausência de causas ambientais. (1) A temperatura axilar é comumente o método empregado em nosso meio; valores obtidos podem ser 0,5-1 $^{\circ}\text{C}$ menores

* Infectologista do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
End.: Rua Prof. André Puentes, 185/204, Bairro Independência, CEP 90350-150, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: (51) 32148645; Fax: (51) 32148629. e-mail: acpasq@terra.com.br

que os obtidos por temperatura oral. A aferição da temperatura por via retal não é recomendada, pelo risco de precipitar bacteremia, particularmente em pacientes com mucosite, hemorróidas, fissuras anais ou outras lesões localizadas. Ocasionalmente, pacientes neutropênicos com infecções podem se apresentar afebris ou mesmo hipotérmicos, em especial com o uso de corticosteróides ou outros agentes imunossupressores que bloqueiem a resposta inflamatória. (2)

2. Neutropenia

Definida como contagem de neutrófilos < 500 células/mm³, ou contagem < 1000 /mm³ com previsão de queda para < 500 /mm³. (1,2).

AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL

Assim como em todas as áreas da medicina, uma história clínica e exame físico bem realizados são de grande importância na avaliação de pacientes neutropênicos com febre. Informações importantes incluem a natureza e a duração da terapia antineoplásica (alguns regimes são mais mielossupressivos do que outros e podem estar associados a infecções por diferentes patógenos), administração prévia de antimicrobianos profiláticos ou de amplo espectro (que podem alterar a microbiota do paciente), infecções prévias, procedimentos médicos, alergias e/ou interações entre drogas em uso.

Em um estudo prospectivo de 1001 pacientes oncológicos com febre de origem obscura, (3) Pizzo relatou que apenas 45% dos pacientes com bacteremia exibiam sinais de infecção outros que febre. Especialmente na presença de anemia e marcada neutropenia, sinais e sintomas de inflamação podem ser mínimos ou ausentes, dificultando o diagnóstico: pode haver infecção bacteriana da pele sem celulite típica, infecção pulmonar sem infiltrado discernível, meningite sem pleocitose líquórica e infecção do trato urinário sem piúria.(1)

Desta forma, deve-se buscar por manifestações sutis de doença (incluindo dor) nos sítios mais comumente acometidos. O exame físico deve incluir uma busca cuidadosa de todos os potenciais sítios de infecção, incluindo o trato gastrointestinal (orofaringe, esôfago e períneo), a pele, as unhas e o leito ungueal, os olhos, os pulmões, sítios de acesso vascular e sítios de biópsia de medula óssea ou outras biópsias. Em 5 estudos consecutivos do EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), os sítios mais comuns foram a cavidade oral e a faringe (25%), o trato respiratório inferior (25%), pele, tecidos moles e cateteres (15%), a região perianal (10%), o trato urinário (5-10%), o nariz e os seios paranasais (5%) e o trato gastrointestinal (15%). 4 O primeiro episódio de febre durante episódio de neutropenia mais comumente representa bacteremia por patógenos originários do trato gastrointestinal; estes podem fazer parte da microbiota residente ou, mais comumente, terem sido adquiridos durante hospitalização. A tabela 1 mostra características clínicas sugestivas de patógenos específicos.

A possibilidade de febre causada por drogas (como alopurinol, antibióticos, bleomicina, citarabina) ou pela doença de base deve ser sempre considerada, bem como infecções virais transmitidas por hemoderivados, como hepatites B ou C ou citomegalovírus. Febre aguda após transfusão mais comumente é consequência de antígenos ou anticorpos citotóxicos adquiridos durante transfusões prévias ou gravidez; hemoderivados podem, ainda, estarem contaminados por microorganismos patogênicos.

Tabela 1
Características clínicas
que sugerem patógenos específicos

Achado clínico	Microorganismos
Úlceras na mucosa oral, gengivite ou lesões necróticas na mucosa	Vírus herpes simplex, <i>Candida</i> spp., anaeróbios, <i>Streptococcus viridans</i>
Lesões cutâneas necróticas (ectima gangrenoso), principalmente na virilha, região perianal e axilas	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Aspergillus</i> spp., Mucorales, <i>Fusarium</i> spp.
Nódulos não dolorosos no subcutâneo	<i>Nocardia</i> spp, <i>Cryptococcus neoformans</i>
Nódulos róseos, não dolorosos, firmes na pele (~0,5 cm de diâmetro)	<i>Candida</i> spp.
Escaras enegrecidas no palato, narinas e septo nasal	Mucorales, <i>Aspergillus</i> spp., <i>Cunninghamella</i>
<i>Rash</i> cutâneo, <i>flushing</i> na face	Bacteremia por <i>Streptococcus viridans</i>
Meteorismo, com dor na região inguinal direita (tiflíte)	<i>Clostridium septicum</i>
Hepatoesplenomegalia (com neutropenia em resolução)	<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Trichosporon</i> spp.
Dor peri-anal, sem sinais de inflamação ou formação de abscesso	Aeróbios gram-negativos e anaeróbios
Eritema ou dor em acessos venosos	Estafilococo coagulase-negativo, <i>Corynebacterium jeikeium</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>S. aureus</i>
Lesões cutâneas extensas (nódulos, placas e úlceras)	Síndrome de Sweet
Placas cutâneas pustulares dolorosas com margens elevadas, bem delimitadas ou nódulos lembrando ectima gangrenoso	<i>Aspergillus</i> spp, <i>Rhizopus</i> spp, <i>Fusarium</i> spp., <i>Pseudallescheria boydii</i> , <i>Alternaria</i> spp.
Sinusite invasiva	<i>Aspergillus</i> spp., Mucorales, <i>Fusarium</i> spp., <i>Pseudallescheria boydii</i>

EXAMES COMPLEMENTARES

1. Hemocultura

Na suspeita de infecção, espécimes devem ser obtidos imediatamente para cultura de bactérias e fungos. A sensibilidade para detecção de microorganismos depende do método empregado, da intensidade da bacteremia, do volume de sangue enviado e do uso prévio de antimicrobianos. (5) Apesar de ótimo processamento, não mais do que 30% dos pacientes neutropênicos com febre terão o agente causador da infecção identificado.

Em estudo analisando 500 episódios de bacteremia, Weinstein e colaboradores (6) notaram que 91,5% de todos os episódios foram detectados na 1ª amostra, e 7,8% adicionais na 2ª amostra. Para pacientes com bacteremia contínua (como endocardite) e 1ª amostra positiva, a probabilidade de cultura subsequente positiva foi maior que 95%. Em casos de bacteremia intermitente, 85% das 2ªs culturas foram positivas após resultado inicial positivo. Por outro lado, quando as culturas iniciais foram interpretadas como contaminação (baseados em critérios clínicos), a probabilidade de 2ª hemocultura positiva foi menor que 5%, e novo teste diminuiu a probabilidade para menos que 1%; quando o resultado da 2ª cultura foi positivo, quase invariavelmente revelou o crescimento de um microorganismo diferente (contaminante). Baseado neste e em outros estudos, para a grande maioria dos pacientes não há evidência de que a coleta de mais de 2 ou 3 hemoculturas (de diferentes sítios) dentro de um período de 24h aumente o rendimento diagnóstico. (7) A tabela 2 lista fatores que auxiliam na diferenciação entre verdadeira bacteremia e contaminação.

Tabela 2
Fatores que auxiliam na diferenciação
de verdadeira bacteremia de contaminação

Fatores sugestivos de bacteremia

Crescimento de microorganismos virulentos (como *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Klebsiella* spp. e outras enterobactérias)

Presença de fatores predisponentes (cateteres, próteses, imunossupressão)

Recuperação do mesmo microorganismo de múltiplos sítios

Fatores sugestivos de contaminação

Prolongado período de incubação antes do crescimento do microorganismo

Não crescimento em culturas subsequentes

Múltiplos microorganismos em cultura

Ausência de sinais ou sintomas de sepse

Crescimento de microorganismos da microbiota cutânea (como *Staphylococcus* coagulase-negativo, difteroides ou *Bacillus* spp.)

Com o objetivo de minimizar resultados falso-positivos, a coleta deve ser realizada sob técnica rigorosamente asséptica, utilizando-se antissépticos antes da venopunção (compostos iodados, álcool ou clorexidina). Nenhum dos produtos comercialmente disponíveis atua instantaneamente; compostos alcoólicos deverão ser mantidos até evaporação, enquanto iodo-povidina deverá ser mantido por 2-3 minutos (até secar). (7)

O tempo ótimo para coleta da hemocultura não é bem conhecido, e parece ter impacto menor do que o anteriormente imaginado. Na presença de bacteremia contínua (como endocardite ou tromboflebite séptica), esta questão é obviamente menos relevante. Para os casos intermitentes, como em pacientes neutropênicos com febre, a bacteremia costuma preceder o início da febre e calafrios em 1-2h, mas a coleta neste momento não é aplicável do ponto de vista prático; a coleta de múltiplas culturas durante período de 24h tem se mostrado suficiente para detectar bacteremia intermitente. O intervalo ideal entre as coletas também não é bem conhecido, parecendo ter pouco impacto no resultado final. (7) Li e colaboradores (8) demonstraram rendimentos similares quando amostras foram coletadas simultaneamente, dentro de 2h ou 24h. Como infecções em neutropênicos podem apresentar curso rapidamente progressivo, as coletas não deverão retardar o início de terapia antimicrobiana.

Adultos com bacteremia clinicamente significativa usualmente possuem baixa contagem bacteriana no sangue (1-10 UFC/ml). Desta forma, o volume de sangue estudado parece ser o mais importante fator para aumentar a sensibilidade das hemoculturas, devendo-se enviar para exame ao menos 10 ml (otimamente 20-30 ml); coletas com mais de 30 ml pouco acrescentam para melhorar a sensibilidade, podendo ainda agravar estados de anemia. (5,7)

Na suspeita de infecção fúngica, 10 ml adicionais de sangue (4 ml em crianças) deverão ser inoculados em tubos de Isolator® (lisocentrifugação), método com maior sensibilidade no diagnóstico de fungemia. (9,10) As amostras deverão ser processadas em até 8h. A emergência de espécies de *Candida* não-*Candida albicans*, com reduzida sensibilidade aos azóis, (11) bem como de fungos incomuns (como *Malassezia furfur*, *Trichosporon* spp. e *Scedosporium* spp.) em pacientes neutropênicos favorece o maior uso do método. Por outro lado, este é um método pouco disponível, com maior custo quando comparado com métodos automatizados de hemocultivo como BacT/Alert®, e a sensibilidade destes métodos é semelhante para o diagnóstico de candidemia.

2. Hemocultivo na presença de cateter venoso central

O diagnóstico clínico de infecção associada a cateter é pouco confiável, uma vez que o achado mais sensível (febre) possui baixa especificidade, e o achado mais específico (inflamação ou purulência em volta do cateter) possui baixa sensibilidade. Hemoculturas positivas para *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulase-negativo ou *Candida* spp., na ausência de outra fonte identificável, deve aumentar a suspeita de infecção associada a cateter. Se o sítio de saída do cateter estiver inflamado ou drenando secreção, o fluido deverá ser cuidadosamente coletado para exame (coloração de Gram e cultura para bactérias e exame direto e cultura para fungos). Se as lesões forem persistentes ou crônicas, colorações e culturas para micobactérias atípicas deverão ser incluídas. (12)

Na suspeita de infecção relacionada a cateter, deve-se colher 1-2 amostras de sangue através de veia periférica e outra através do lúmen do cateter. É importante observar se houve crescimento mais rápido (nos métodos automatizados de hemocultivo) na hemocultura coletada do cateter do que daquela obtida de veia periférica: diferencial de tempo para positividade > 2h confere sensibilidade de 91% e especificidade de 94% para infecção associada a cateter. Cultura negativa obtida do cateter virtualmente exclui seu papel como causador da infecção, especialmente em cateteres inseridos há mais de 1 semana (onde a colonização é amiúde endoluminal). Para cateteres inseridos há menos de 1 semana, a contaminação ocorre predominantemente por via extraluminal, podendo não ser aplicáveis os valores acima referidos. (12)

3. Cultivo de outros sítios

Pouca informação é disponível sobre cultivo rotineiro de amostras obtidas da narina anterior, orofaringe, urina e reto, na ausência

de manifestações clínicas. Tais medidas podem ser úteis para fim de controle de infecção. (1)

Urina deve ser cultivada na presença de cateter urinário, achados anormais no sedimento urinário ou sinais ou sintomas sugestivos de infecção do trato urinário. O exame do líquido não é recomendado de rotina, mas deve ser considerado na suspeita de infecção envolvendo o sistema nervoso central. Aspiração ou biópsia de lesões cutâneas suspeitas de infecção devem ser enviadas para estudo citológico, Gram e cultura. As fezes de pacientes com diarreia de origem supostamente infecciosa devem ser estudadas. (1)

O isolamento de *Aspergillus* spp. no escarro ou lavado broncoalveolar pode estar associado a doença invasiva ou colonização brônquica, com elevado risco para aspergilose invasiva. (1) Este achado pode ser o suficiente para iniciar terapia antifúngica sistêmica, até posterior documentação, em paciente granulocitopênico com pneumonia não explicada ou não-responsiva. Inspeção direta da mucosa nasal para busca de lesões pode auxiliar no diagnóstico de aspergilose.

4. Outros exames laboratoriais

Contagem completa de células sanguíneas e determinação do nível sérico de creatinina, e uréia são necessários para decisões terapêuticas e monitoramento. Estes testes deverão ser repetidos ao menos a cada 3 dias durante o curso da terapia antibiótica. (1,2) O uso de algumas drogas, como anfotericina B, exigirá monitoramento mais freqüente da creatinina e de eletrólitos. Monitoramento dos níveis séricos de transaminases é útil para pacientes com cursos complicados ou suspeita de injúria hepatocelular. (1)

Níveis circulantes de proteína C reativa, interleucinas 6 e 8 e procalcitonina podem ser afetados pela bacteremia em neutropênicos com febre, mas a associação não é suficientemente consistente para garantir seu uso na prática clínica. (1,2)

5. Testes sorológicos e detecção de antígenos

Até o presente momento, são testes pouco úteis (exceção pode ser feita ao antígeno criptocócico no soro de pacientes com imunodeficiência celular). (1)

6. Exames de imagem

Radiograma de tórax deve ser obtido na presença de sinais ou sintomas sugestivos de anormalidades acometendo o trato respiratório. Estudo radiológico de base é útil para neutropênicos que subsequentemente desenvolvem sintomas respiratórios ou evidência de infiltrado, mas a realização rotineira destes testes não é custo-efetiva. (1)

Na aspergilose invasiva, o radiograma de tórax geralmente mostra alterações inespecíficas. Lesões sugestivas incluem densidades arredondadas, infiltrados sugestivos de infarto pulmonar e cavitações; derrame pleural é incomum.

Tomografia computadorizada de alta resolução pode revelar pneumonia em mais de metade dos pacientes neutropênicos febris com radiograma de tórax normal. O método é também de maior sensibilidade para diagnóstico de aspergilose invasiva, tipicamente evidenciando múltiplos nódulos em paciente profundamente neutropênico. (16,17) Desta forma, deve haver um baixo limiar para a solicitação de tomografia computadorizada em pacientes com suspeita de aspergilose invasiva, visto que muitos pacientes não apresentam febre, mas apenas dor torácica, dispnéia, hemoptise ou tosse. Para maior rendimento, este exame deve ser realizado precocemente. O "sinal do halo" (18) é uma alteração tomográfica muito precoce, caracterizada por uma zona de baixa atenuação devido a hemorragia envolvendo um nódulo pulmonar. Este sinal usualmente se deve a nódulos hemorrágicos, sendo altamente sugestivo de infecção por um fungo angioinvasivo, mais comumente *Aspergillus* spp.. Infrequentemente, o "sinal do halo" pode ocorrer por nódulos

não-hemorrágicos, como neoplasias ou outros infiltrados inflamatórios. O "sinal do ar-crescente" (lucência em forma de crescendo, com necrose e cavitação na região do nódulo original) é um achado relativamente tardio, ocorrendo com a recuperação dos neutrófilos; nocardiose e zigomicose podem, no entanto, ter aparência semelhante.

Tomografia computadorizada do abdome pode ser útil na suspeita de candidose disseminada crônica (ou candidose hepatoesplênica), uma condição manifesta por microabscessos hepatoesplênicos em um paciente febril após a recuperação dos neutrófilos. Embora usualmente não-ameaçadora à vida, candidose disseminada crônica requer terapia antifúngica prolongada para a cura. (19)

PRINCIPAIS MICROORGANISMOS ENVOLVIDOS

1. Bactérias gram-negativas

Enquanto estudos da década de 1950 mostravam que *Staphylococcus aureus* era o principal agente etiológico entre os pacientes com neutropenia febril, (20) estudos da década de 70 apontavam *Pseudomonas aeruginosa* como principal causador de infecção em neutropênicos, com elevada mortalidade (20% dos pacientes evoluíam para óbito nas primeiras 24h). Estudos recentes mostram diminuição importante na incidência destas infecções, embora com mortalidade ainda muito elevada. Entre os gram-negativos, as enterobactérias (amiúde *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp.) passaram a ser causa freqüente de infecção, tendo havido grande aumento da incidência de infecções por microorganismos multi-resistentes (principalmente devido à indução cromossômica de β -lactamases por uso indiscriminado de cefalosporinas, especialmente de 3ª geração). (20-22) Alarmante aumento na incidência de *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente (muitas delas resistentes a todos os antimicrobianos, com exceção de polimixina B) tem sido descrito. Entre os gram-negativos emergentes em pacientes neutropênicos, destacam-se *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* e *Capnocytophaga* spp.. (20)

2. Bactérias gram-positivas

Na última década, vários centros de oncologia registraram aumento na incidência de infecções por bactérias gram-positivas, atualmente responsáveis por 60-70% das infecções microbiologicamente documentadas. Fatores considerados responsáveis por esta mudança incluem maior dano às mucosas (por regimes agressivos de radioterapia e quimioterapia, particularmente regimes envolvendo citarabina), neutropenia profunda e prolongada, infecções herpéticas não reconhecidas envolvendo mucosas, uso freqüente de cateteres intravenosos, bloqueadores H_2 e profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima ou quinolonas (diminuindo a incidência de infecções por gram-negativos). (4,21-24)

A despeito do predomínio de bactérias gram-positivas entre os pacientes neutropênicos com bacteremia, bactérias gram-negativas são isoladas mais freqüentemente de outros sítios de infecção, como urina, trato respiratório e gastrointestinal. Em adição, cerca de 25-30% das infecções em neutropênicos são polimicrobianas, e em cerca de 80% destas há participação de gram-negativos. (2)

Em estudo clínico prospectivo, os fatores independentemente associados com infecção por cocos gram-positivos em pacientes neutropênicos foram tratamento com citarabina em altas doses, uso de inibidores de bomba de prótons, presença de calafrios e descontaminação do trato digestivo com colimicina sem glicopeptídeos. (12)

Entre os estafilococos, destacam-se *Staphylococcus aureus* e os estafilococos coagulase-negativos, usualmente associados a infecções relacionadas a cateteres venosos centrais. Na

ausência de cateteres, o isolamento de estafilococo coagulase-negativo no sangue costuma representar contaminação a partir da pele, particularmente quando houver apenas uma hemocultura positiva. Múltiplas culturas positivas minimizam a chance de se tratar de contaminação. Diferentemente, *S. aureus* é bactéria de elevada virulência, de modo que uma única hemocultura positiva deve ser valorizada como verdadeira infecção, particularmente em indivíduos imunodeprimidos, como os neutropênicos. (12) No ano de 2002, foi descrito o primeiro isolado no mundo de *S. aureus* com resistência plena à vancomicina, resistência esta oriunda de enterococo resistente à vancomicina, por transmissão plasmidial do gene *vanA*. (25)

Enterococo e *Streptococcus viridans* são os estreptococos de maior relevância em neutropênicos. Enterococo freqüentemente é causa de bacteremia em ambiente hospitalar; é bactéria pouco virulenta, embora de grande resistência (a crescente resistência à vancomicina exige uso racional deste medicamento). (4) *S. viridans* ("não-hemolítico") engloba 5 espécies distintas (*S. mutans*, *S. milleri*, *S. sanguis*, *S. salivarius* e *S. mitior*), mais prevalentes na cavidade oral mas também residentes nos tratos respiratório inferior, digestivo, genital feminino e, ocasionalmente, pele. Estes microorganismos tipicamente causam infecção apenas quando a mucosa oral for significativamente danificada e as defesas do hospedeiro estiverem comprometidas, como em indivíduos neutropênicos; a doença promovida por *S. viridans* pode ser rapidamente letal. (26) Muitos autores recomendam o uso de glicopeptídeos (como vancomicina) para pacientes com mucosite extensa, pelo risco de infecção rapidamente letal por *S. viridans*. No entanto, os isolados latino-americanos de *S. viridans* enviados para o estudo SENTRY - um estudo de monitorização de resistência em diferentes locais do mundo - revelaram resistência de 21,0% à penicilina e de apenas 9,7% às cefalosporinas de 3ª geração. 27 Cefalosporinas de 4ª geração e fluoroquinolonas são também altamente ativas contra estas bactérias. Desta forma, a mucosite não constitui indicação isolada para uso de glicopeptídeos.

Novos gram-positivos têm emergido em neutropênicos na última década, comumente associados a cateteres venosos centrais, mucosite severa e uso prévio de fluoroquinolonas ou vancomicina. Exemplos incluem *Leuconostoc spp.*, *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus spp.*, *Pediococcus spp.*, *Somatococcus mucilaginosus*, *Aerococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Clostridium septicum* e *Rhodococcus equi*. Algumas destas bactérias são resistentes à vancomicina. (4,20,22)

3. Micobactérias

São causas incomuns de infecção em pacientes com neutropenia. *Mycobacterium chelonae* e *Mycobacterium fortuitum*, micobactérias de crescimento rápido, podem causar infecção relacionada a cateter venoso. (20)

4. Anaeróbios

Por razões pouco compreendidas, anaeróbios respondem por menos de 1% dos isolados de bacteremia em pacientes granulocitopênicos, usualmente ocorrendo como parte de infecções polimicrobianas. No entanto, para pacientes com gengivite necrosante, sensibilidade perianal e dor abdominal aguda sugestiva de tífite a terapia antimicrobiana inicial deve ter espectro também contra anaeróbios. (4) *Fusobacterium nucleatum* pode causar bacteremia, faringite ulcerativa e infiltrado nodular pulmonar por êmbolos sépticos, assim como *Leptotrichia buccalis* pode causar bacteremia com extenso envolvimento de mucosas em pacientes gravemente imunossuprimidos. (20)

Infecções por *Clostridium difficile* causando colite pseudomembranosa não são raras, e devem ser consideradas em pacientes neutropênicos hospitalizados que desenvolvem diarreia; metronidazol oral (250 mg 6/6h por 10 dias) é a droga de escolha para o tratamento destes pacientes. (28)

5. Fungos

Infecções fúngicas usualmente ocorrem por superinfecção, após períodos prolongados de neutropenia. Mais de 1/3 dos neutropênicos febris que não respondem a 1 semana de terapia antibiótica possuem infecção fúngica sistêmica; 1 vários estudos têm demonstrado que as espécies de *Candida* são os patógenos fúngicos mais comuns durante neutropenia, enquanto espécies de *Aspergillus* ocupam um distante segundo lugar. As infecções fúngicas não costumam ser um grande problema para os pacientes cuja neutropenia é de curta duração (< 1 semana); tipicamente, as infecções por *Candida* ocorrem durante a segunda ou subsequente semana de neutropenia, enquanto aspergilose ocorre mais tarde, após três ou mais semanas de neutropenia. (29) Em estudos de autópsias, infecções fúngicas invasivas foram encontradas em até 40% dos pacientes com malignidades hematológicas. (30)

Candidose disseminada caracteristicamente se manifesta como sepse de súbito início durante tratamento com antimicrobianos de largo espectro; *Trichosporon beigelii* e *Fusarium spp.* podem causar lesões idênticas em pacientes profundamente neutropênicos. Em comparação com aspergilose invasiva, a fusariose disseminada comumente se apresenta com lesões cutâneas nodulares; na doença disseminada, é elevado o rendimento da hemocultura (40-60%). (31) As últimas décadas têm trazido mudanças na epidemiologia da candidemia, com marcado aumento na incidência da doença e emergência de espécies não-*Candida albicans* (em parte pela pressão exercida pelo uso disseminado de azóis, em especial fluconazol). No entanto, espécies resistentes a fluconazol, como *Candida krusei* e *Candida glabrata* (esta última resistente ou sensível dose-dependente), são ainda infrequentes no Brasil, em comparação com os Estados Unidos da América. (32) Outras micoses emergentes em pacientes neutropênicos incluem *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans* e *Blastoschizomyces capitatus*. (20)

Os pulmões são a porta de entrada em 90% dos casos de aspergilose invasiva; a característica inicial mais comum destes pacientes é febre persistente a despeito de terapia antimicrobiana de largo espectro, eventualmente acompanhada de infiltrados pulmonares. Pode haver tosse produtiva, dispnéia, dor pleurítica (devido a pequenos infartos secundários a invasão vascular) e hemoptise, usualmente leve (aspergilose invasiva é uma das causas mais comuns de hemoptise em neutropênicos). Pode haver envolvimento dos seios paranasais, com rápida disseminação para estruturas ósseas ou para o interior do crânio. A doença pode posteriormente disseminar por via hematogênica. (16,17)

6. Vírus

Embora febre de origem obscura em pacientes neutropênicos seja incomumente atribuída a infecções virais, a presença de lesões vesiculares ou ulcerativas nas narinas, nos lábios ou na mucosa bucal, e o surgimento de dor retroesternal em queimação sem resposta a imidazólicos deve levar à suspeita de infecção herpética, devendo-se instituir tratamento com aciclovir. (4) Ainda, as infecções pelos vírus do grupo herpes (*herpes simplex*, *varicela-zoster*, *citomegalovírus*, *Epstein-Barr* e *herpesvírus 6*) e vírus respiratórios adquiridos na comunidade (vírus sincicial respiratório, influenza e parainfluenza) têm emergido como importante patógenos em subgrupos de pacientes, como em receptores de transplante de células tronco, e muitas destas infecções têm distribuição sazonal. (2) Diferentemente de pacientes infectados pelo HIV, retinite é infrequente em pacientes neutropênicos com câncer e citomegalovirose. (20)

7. Parasitas

Similarmente, parasitas são mais relacionados com imunossupressão celular. *Toxoplasma gondii* pode causar abscesso cerebral, *Cryptosporidium spp.* pode causar enteropatia e *Strongyloides stercoralis* pode causar diarreia. Infestação por *Strongyloides stercoralis* pode também causar bacteremia secundária por enterobactéria em indivíduos imunocomprometidos. (20)

TERAPIA ANTIBIÓTICA INICIAL

1. Princípios gerais

Devido a dificuldades diagnósticas e possibilidade de rápida deterioração clínica, terapia antibiótica empírica deve ser iniciada prontamente para todos os pacientes neutropênicos ao início da febre (após coleta dos culturais). Pacientes neutropênicos afebris, mas com sinais ou sintomas compatíveis com infecção, devem ser tratados da mesma maneira. Nenhuma recomendação pode ser inequivocamente aplicada a todos os pacientes; padrões locais de suscetibilidade devem ser observados. (1)

2. Avaliação do risco de infecção

O primeiro passo na seleção do antibiótico a ser usado é decidir se o paciente é candidato a internação ou a manejo fora do hospital (figura 1). Adultos neutropênicos considerados de baixo-risco para complicações podem seguramente ser tratados com terapia oral, com menor custo e menor incidência de complicações relacionadas à necessidade de cateter intravenoso. Pacientes não internados, entretanto, necessitam vigilante observação, com pronto acesso ao sistema de saúde em caso de piora. Alternativamente, pode-se optar por curta hospitalização, para exclusão de infecção fulminante e obtenção de culturas; após terapia intravenosa inicial, o paciente poderá complementar o tratamento por via oral, fora do hospital. (1,33)

Pacientes de baixo risco são aqueles que não possuem foco identificado de infecção bacteriana e que não possuem sinais ou sintomas sistêmicos (como calafrios ou hipotensão) outros que febre. Alguns critérios de exclusão pragmáticos foram propostos para um baixo risco de complicações durante neutropenia febril. (34,35) Kern e colaboradores (34) fizeram menção a pacientes submetidos a transplante alogênico, pacientes com insuficiência renal, choque ou insuficiência respiratória, pacientes que necessitam medicamentos por via intravenosa, pacientes infectados pelo HIV, com infecção relacionada a cateter, com infecções acometendo o sistema nervoso central ou com risco de morte em 48h. Freifeld e colaboradores (35) incluíram a presença de instabilidade hemodinâmica, dor abdominal, náuseas e/ou vômitos, diarreia, alterações neurológicas, infecção relacionada a cateter, novo infiltrado pulmonar e insuficiência renal e hepática. Um potencial problema destes critérios é a dificuldade em avaliá-los na prática clínica. (33)

A tabela 3 mostra um escore validado para a predição desse risco: valores ≥ 21 (valor máximo=26) predizem um risco de menos de 5% para complicações graves em indivíduos com neutropenia febril. (36) O método não se aplica a pacientes com idade ≤ 16 anos; para estes, ausência de comorbidades, doença primária em remissão, idade > 1 ano, contagens iniciais de monócitos ≥ 100 células/mm³, radiograma de tórax normal e febre ocorrendo mais de 10 dias após o primeiro dia da mais recente quimioterapia identificam pacientes em baixo risco.

Outros fatores que identificam pacientes com baixo risco de infecção incluem malignidade em remissão, duração da neutropenia < 7 dias (ou resolução prevista para < 10 dias), contagem de neutrófilos e monócitos ≥ 100 células/mm³, radiograma de tórax normal, função renal e hepática próximos do normal, pico de temperatura $< 39,0^{\circ}\text{C}$ e ausência de mucosite grave, infecção associada a cateter, dor abdominal, alteração do estado mental, mau estado clínico ou comorbidades. Infecção com rápida evolução e/ou ocorrência simultânea de neutropenia com deficiência na imunidade celular identificam pacientes com maior risco de complicações.

Tabela 3
Identificação de adultos neutropênicos febris de baixo risco para complicações, no momento de início da febre (33,36)

Característica	Escore
Extensão da doença ^a	
Sem sintomas	5
Sintomas leves	5
Sintomas moderados	3
Sem hipotensão	5
Sem doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica	4
Sem desidratação	3
Início da febre fora do ambiente hospitalar	3
Idade < 60 anos	2

^a Escolher apenas 1 item

3. Terapia oral para pacientes de baixo risco

Os regimes orais mais estudados incluem ofloxacino, ciprofloxacino e a combinação de ciprofloxacino com amoxicilina-clavulanato. Vale lembrar que ciprofloxacino é, entre as quinolonas, a droga mais ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*, e que as quinolonas são menos efetivas do que as cefalosporinas (especialmente as de 4ª geração) no tratamento de infecções por bactérias gram-positivas, podendo predispor ao desenvolvimento de sepse por *Streptococcus viridans*. A combinação de ciprofloxacino com amoxicilina-clavulanato é o regime de escolha recomendado pela Infectious Disease Society of America (IDSA) para terapia oral de adultos com baixo risco de complicações. (1) No entanto, não parece bem justificada a inclusão de amoxicilina-clavulanato neste esquema; no artigo original, (34) os autores justificaram a esta combinação para ampliar o espectro contra patógenos gram-positivos, o que poderia ter sido feito com amoxicilina, sem necessidade do clavulanato. A despeito da ausência de ensaios clínicos sobre esta questão, é prática em nosso centro médico o uso oral de ciprofloxacino (750 mg 12/12h) + amoxicilina (1g 8/8h) para pacientes neutropênicos de baixo risco, com excelente resposta (dados não publicados). No Japão, onde amoxicilina-clavulanato não é amplamente utilizada, é também prática comum combinar ciprofloxacino com penicilina oral para esses pacientes. (37)

Monoterapia com novas quinolonas (como gatifloxacino e moxifloxacino) está ainda sob avaliação, não podendo ser recomendada até o momento. (2) Embora a toxicidade não tenha sido alta em ensaios clínicos pediátricos, quinolonas não são aprovadas para uso em crianças. No presente momento, os dados são insuficientes para recomendar terapia empírica oral para febre e neutropenia em crianças. Crianças selecionadas poderão, entretanto, ter alta precoce com cefixima oral.

4. Terapia intravenosa

4.1 Monoterapia

Vários estudos têm mostrado não haver diferença entre monoterapia com antibióticos de amplo espectro e combinação de múltiplas drogas para tratamento empírico de episódios não-complicados de febre em neutropênicos. (1,33) Ao menos duas metanálises mostraram não haver diferença no desfecho em pacientes tratados com β -lactâmicos com ou sem aminoglicosídeos. Ainda, terapia combinada é associada com maior incidência de efeitos adversos, em especial nefrotoxicidade. (38,39) Os dados indicam que monoterapia com agentes de amplo espectro, como cefepima (2g IV 8/8h), piperacilina-tazobactam (4,5g IV

6/6h) e carbapenêmicos (imipenem ou meropenem) sejam opções aceitáveis para o manejo de pacientes neutropênicos febris de alto risco, dependendo, obviamente, da ecologia local. (33) Devido à elevada letalidade das infecções por *P. aeruginosa*, qualquer tratamento inicialmente empregado deve ser ativo contra este microorganismo. (1)

Embora os carbapenêmicos sejam importantes antimicrobianos no limitado arsenal terapêutico disponível contra infecções nosocomiais por bactérias gram-negativas multi-resistentes, são potentes indutores de resistência cruzada. Desta forma, é importante restringir o uso destes medicamentos a pacientes atendidos em instituições com elevado percentual de resistência entre os gram-negativos. Vale lembrar que ertapenem não é uma boa escolha entre os carbapenêmicos para tratamento de neutropenia febril, pois este medicamento não oferece cobertura contra bacilos gram-negativos não fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*. Quinolonas, especialmente ciprofloxacino, têm sido estudadas como monoterapia, com resultados discrepantes; o uso rotineiro destas drogas não é recomendado. Monoterapia com aminoglicosídeos é subótima, mesmo que o isolado mostre sensibilidade *in vitro*. (1)

Embora possua excelente atividade *in vitro* contra *P. aeruginosa*, monoterapia com ceftazidima é desencorajada, devido à possibilidade de indução de resistência cruzada (ceftazidima parece ter fraca ação contra β -lactamases de espectro estendido e β -lactamases do tipo 1) e ausência de cobertura para importantes patógenos gram-positivos, como *S. viridans* e pneumococo. Forte associação tem sido descrita entre o uso destes antibióticos e o surgimento de β -lactamases de espectro ampliado (ESBL), que inativam todos os β -lactâmicos (com exceção de carbapenêmicos), (40) e enterococo resistente a vancomicina. Assim, é rotina restringir o uso de cefalosporinas de 3ª geração em ambiente hospitalar.

Cefepima (uma cefalosporina de 4ª geração) é mais estável que ceftazidima à lise por β -lactamases, e possui espectro ampliado em relação a bactérias gram-positivas; vancomicina tem sido menos freqüentemente requerida com monoterapia com cefepima do que com ceftazidima. Desta forma, este medicamento é preferido à ceftazidima no tratamento inicial de pacientes neutropênicos com febre.

Piperacilina-tazobactam, por sua vez, tem se mostrado igualmente efetiva em monoterapia, (41-43) com eficácia comparável à terapia com cefepima. Possui excelente ação contra *P. aeruginosa*, além de cobertura contra anaeróbios e bactérias gram-positivas (exceto *S. aureus* metilino-resistente). O uso ampliado desta combinação (β -lactâmico com inibidor de β -lactamase) pode diminuir a emergência de cepas produtoras de ESBL; desta forma, figura, juntamente com cefepima, entre os regimes preferidos para uso em pacientes neutropênicos febris de alto risco.

4.2 Terapia com duas drogas (sem vancomicina)

Os regimes mais estudados incluem a associação de um aminoglicosídeo (gentamicina, ampicilina ou tobramicina) com cefalosporina anti-*Pseudomonas* (cefepima ou ceftazidima), carboxipenicilina ou ureidopenicilina (ticarcilina-clavulanato ou piperacilina-tazobactam) ou carbapenêmico (imipenem ou meropenem). Diferentes regimes costumam apresentar resultados semelhantes. (1) Há efeito sinérgico na combinação de quinolonas com β -lactâmicos, podendo ser alternativa útil para pacientes que não estiverem sob profilaxia com quinolona; no entanto, tal estratégia pode levar a resistência crescente entre os bacilos gram-negativos, com potencial para resistência cruzada para carbapenêmicos via alteração em porinas localizadas na membrana celular bacteriana. Ainda, combinações incluindo quinolonas deverão ser empregadas apenas para pacientes que não vinham em profilaxia com este medicamento. Combinações com dois β -lactâmicos têm sido usadas com freqüência cada vez

menor, por receio de se aumentar o potencial para resistência bacteriana. (2)

Terapia combinada pode ser preferida para o manejo de casos complicados ou quando resistência bacteriana for um problema. (1) Pode ser mais prudente administrar terapia combinada para pacientes com infecções complexas ou polimicrobianas, como pneumonia, infecções peritoniais ou enterocolite, reservando-se a monoterapia para pacientes com febre inexplicada ou com infecções simples, não-complicadas. (1,2) Vantagens da combinação incluem efeito sinérgico contra alguns bacilos gram-negativos e, teoricamente, menor emergência de resistência durante o tratamento; as principais desvantagens incluem maior toxicidade (como nefrotoxicidade, ototoxicidade e *rashes*), custo e interações medicamentosas. Os dados são ainda insuficientes para garantir dose única diária de aminoglicosídeos neste contexto. (1,2)

Um estudo recentemente publicado (44) salientou a importância de se considerar a contagem de polimorfonucleares à apresentação ao se optar por monoterapia ou terapia combinada. Ao comparar monoterapia com cefepima com terapia combinada (cefepima + amicacina), os autores documentaram ter havido menor taxa de resposta com pacientes recebendo monoterapia com contagem de polimorfonucleares abaixo de 500 células/mm³, o que não foi observado com o uso de terapia combinada. No mesmo estudo, pior resposta à monoterapia ocorreu entre os pacientes com leucemia, em comparação com pacientes com outros diagnósticos, o que não foi observado com terapia combinada. Com base nesses achados, passou a ser recomendado o uso de terapia combinada para pacientes com menos de 500 polimorfonucleares/mm³; os dados também reforçam a importância de doenças de base, como leucemia, como fator de risco para falência nestes pacientes, de modo que terapia dupla é sugerida para este grupo. (45) No entanto, a dose empregada de cefepima neste estudo foi de apenas 1-2 g 12/12h (baseado no peso médio da população japonesa, ~ 55 kg, menor do que o peso médio de caucasianos, ~ 70 kg), o que difere da recomendação usual de se empregar doses elevadas (2 g 8/8h) em pacientes com neutropenia febril. (37)

4.3 Terapia com glicopeptídeo (vancomicina) associado a 1 ou 2 drogas

Devido à emergência de bactérias gram-positivas resistentes à vancomicina (enterococo e, mais recentemente, *S. aureus*), o uso deste antibiótico deve ser limitado a situações específicas, como: (1,46)

- a. Suspeita de infecção grave relacionada a cateter (como bacteremia ou celulite);
- b. Conhecida colonização com pneumococo resistente a penicilina e cefalosporina ou MRSA (*S. aureus* resistente a metilicina);
- c. Hemocultivo positivo para bactéria gram-positiva, enquanto se aguarda identificação e teste de susceptibilidade;
- d. Hipotensão ou outra evidência de colapso cardiovascular.

Assim, vancomicina pode ser empregada já no esquema inicial, desde que haja critérios para seu uso. A prática comum de se adicionar vancomicina após persistência da febre por 48-72h de tratamento inicial, a despeito de estabilidade ou mesmo melhora clínica, deve ser fortemente desencorajada (exceto na presença de algum dos critérios referidos - ver abaixo, tempo médio de defervescência).

Teicoplanina tem sido estudada como alternativa à vancomicina, e não foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para este fim. É droga de custo elevado, mas menor toxicidade renal e hematológica. Linezolid e quinupristina-dalfopristina, novas drogas com ação contra bactérias gram-positivas (incluindo enterococo resistente à vancomicina), necessitam de melhores estudos antes que sejam recomendadas como rotina. (1,2)

5. Manejo do cateter venoso central

Cateteres venosos centrais em pacientes com febre e doença leve a moderada não necessitam ser rotineiramente removidos; em algumas séries, até 70% destes mostraram-se estéreis após a remoção. O cateter deverá ser removido e cultivado se houver evidência de doença grave ou eritema ou purulência envolvendo o sítio de saída. Para os pacientes com hemocultura positiva que tiveram o cateter trocado por guia, com cultura do cateter revelando significativa colonização, deve-se remover o atual cateter e inseri-lo em novo sítio. (12)

Se não houver evidência de infecção persistente nem de complicações locais ou metastáticas, e o microorganismo infectante for estafilococo coagulase-negativo (germe de baixa virulência), o cateter poderá ser mantido. Nestes casos, deve-se considerar oclusão do lúmen do cateter com antibiótico (ver abaixo). Se disponível, ecocardiograma transesofágico poderá ser realizado em pacientes com bacteremia por *S. aureus* para exclusão de endocardite infecciosa. Fungemia ou bacteremia não-controlada após 3 dias ou mais de tratamento sistêmico e retirada do cateter requer busca agressiva de complicações.

Bacteremia devida a *Bacillus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., *Corynebacterium jeikeium*, enterococo resistente a vancomicina ou fungemia por *Candida* spp. usualmente respondem pobremente ao tratamento antimicrobiano, e pronta remoção do cateter é recomendada, se possível. Remoção do cateter deve ser combinada com generoso debridamento de tecidos infectados em pacientes com infecção por micobactérias atípicas. (12)

A remoção de cateteres implantáveis exige maior grau de certeza quanto ao diagnóstico de infecção associada a cateter. Estes cateteres deverão também ser removidos na presença de infecções complicadas, como infecção do túnel subcutâneo (para cateteres tunelizados), abscesso na região do port-a-cath, trombose séptica, endocardite ou osteomielite. A resposta à terapia antibiótica costuma ser maior, com menor taxa de complicações, para infecções por estafilococo coagulase-negativo; a remoção do cateter poderá ser requerida, independente da etiologia, se houver infecção recorrente ou resposta não aparente após 2-3 dias de tratamento. (12)

Uma das razões para falência terapêutica é inabilidade do antibiótico em inibir o crescimento de microorganismos no biofilme que envolve o cateter, o que requer concentrações locais elevadas (100-1000 vezes maiores que as séricas). Como cateteres de longa permanência costumam mostrar biofilme no endolúmen, a oclusão luminal com concentrações variadas do antibiótico (1-5 mg/ml do antibiótico diluído em heparina ou solução salina até oclusão da luz, com um total de 2-5 ml), definida como *antibiotic lock therapy*, pode evitar a remoção de muitos cateteres, especialmente em infecções por agentes pouco virulentos como estafilococos coagulase-negativos. O cateter poderá ser ocluído nos momentos em que não estiver em uso (como à noite, por 12h). (12)

TEMPO MÉDIO PARA DEFERESCÊNCIA

Independente do regime empregado, o tempo médio para defervescência costuma variar de 2 dias (pacientes de baixo-risco) a 5-7 dias (alto-risco). Sempre que possível, a despeito da persistência da febre, deve-se aguardar 5 dias para que se faça qualquer alteração no regime antimicrobiano, ao menos que haja deterioração clínica ou que se conheça o resultado de nova cultura. (1)

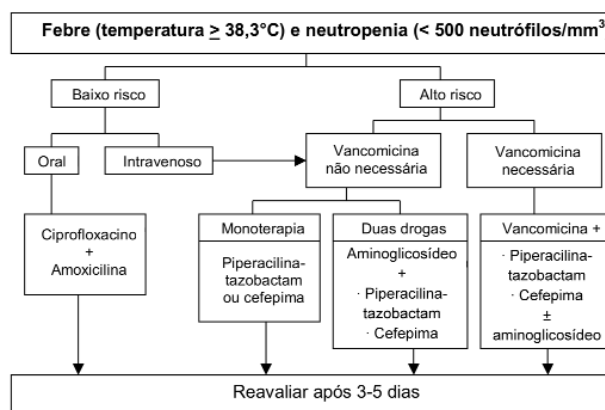


Figura 1. Resumo da abordagem terapêutica inicial para pacientes neutropênicos com febre (adaptado da referência 1).

MODIFICAÇÃO DA TERAPIA DURANTE A PRIMEIRA SEMANA DE TRATAMENTO

1. Pacientes afebris nos primeiros 3-5 dias

Se o microorganismo causador for identificado, o regime antibiótico poderá ser trocado, com redução de custos e de efeitos adversos; cobertura de amplo espectro deve, entretanto, ser mantida, para prevenir bacteremia de escape. (1)

O tratamento deve ser continuado por um mínimo de 7 dias, ou até que as culturas estejam estéreis e o paciente tenha se recuperado clinicamente (figura 2). É desejável que a contagem de neutrófilos esteja $\geq 500/\text{mm}^3$ à suspensão da terapia antibiótica; entretanto, se a neutropenia for prolongada e as respostas acima forem alcançadas, o tratamento poderá ser suspenso, desde que: (1)

- Pele e mucosas estejam intactas (ausência de mucosite, ulcerações, infecção de cateter ou sangramento);
- O paciente puder ser proximamente observado;
- Não houver perspectiva de procedimento invasivo ou quimioterapia para os próximos dias.

Na ausência de doença infecciosa discernível (como pneumonia ou endocardite) e de resultados de cultura positivos, o tratamento de pacientes adultos aderentes pode ser modificado em 48h para ciprofloxacino e amoxicilina por via oral. Crianças sob terapia intravenosa poderão receber terapia oral com cefixima após 48-72h de tratamento, particularmente se afebris há $\geq 48\text{h}$, com ≥ 100 neutrófilos/ mm^3 e na ausência de sepse ou mucosite grave.

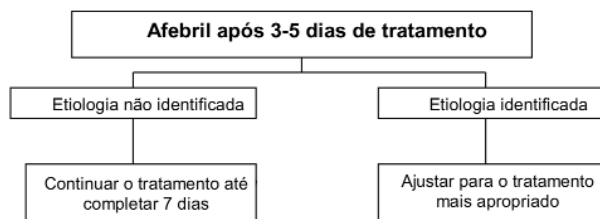


Figura 2. Manejo dos pacientes neutropênicos que ficaram afebris após 3-5 dias de terapia antimicrobiana (adaptado das referências 1 e 47).

2. Febre persistente após 3-5 dias

A persistência da febre em paciente sem infecção identificada costuma ocorrer por: (1)

- a. Infecção não-bacteriana;
- b. Infecção por bactéria resistente ao antibiótico em uso;
- c. Resposta lenta ao antibiótico;
- d. Emergência de infecção secundária;
- e. Febre por drogas;
- f. Níveis séricos ou teciduais inadequados;
- g. Infecção em sítio avascular (como cateter ou abscesso).

A revisão do paciente deve incluir meticoloso exame físico, radiograma do tórax, avaliação dos cateteres vasculares e revisão de todos os culturais prévios. Novos cultivos devem ser obtidos do sangue e sítios específicos, além do emprego de métodos de imagem para qualquer órgão com suspeita de infecção. A determinação de níveis séricos de antibióticos pode ser útil. As opções terapêuticas para o paciente que persistir febril após 5 dias de tratamento serão abordadas a seguir: (1,2,47)

2.1 Opção 1: continuar o mesmo tratamento

Esta opção deve ser considerada se não tiver havido mudança no estado clínico (paciente febril, mas clinicamente estável), especialmente com neutropenia em resolução.

2.2 Opção 2: trocar ou adicionar drogas ao tratamento inicial. Indicado se houver doença progressiva ou desenvolvimento de complicações (como dor abdominal, piora de lesões mucosas, sinais inflamatórios no cateter, infiltrados pulmonares e toxicidade por drogas). Se o regime inicial consistia de monoterapia ou 2 drogas sem vancomicina, pode ser considerado o acréscimo desta droga se critérios forem satisfeitos (ver acima). Se o regime inicial incluía vancomicina, considerações devem ser feitas para suspendê-la, minimizando o desenvolvimento de resistência a este importante medicamento. Se o regime inicial consistia de monoterapia, pode-se considerar o acréscimo de um aminoglicosídeo.

Ainda sobre o acréscimo de vancomicina ao regime terapêutico de pacientes que persistem febris, mas sem novos achados clínicos, é importante lembrar que esta estratégia nunca mostrou ser benéfica, não reduziu mortalidade em nenhum estudo e eleva o risco de resistência a este medicamento. Em recente ensaio clínico, (48) os pacientes foram randomizados para receber vancomicina ou placebo após persistência da febre por 48-60h com piperacilina-tazobactam em monoterapia. Não se observou diferença no tempo para defervescência (mediana 3,5 dias no grupo vancomicina e 4,3 dias no grupo placebo; $p=0,75$) ou na mortalidade ($p=0,23$). Este estudo forneceu forte evidência contrária ao acréscimo de vancomicina nesse contexto. Outro importante recado deste estudo é que pacientes que permanecem estáveis mais febris poderão aguardar até 5 dias para que seja efetuada a troca da terapia antimicrobiana. (49)

2.3 Opção 3: suspender todas as drogas

Pode ser considerado para casos individualizados, principalmente na suspeita de febre causada por drogas. Se houver recuperação medular (neutrófilos ≥ 500 células/mm³ por ao menos 4-5 dias), a terapia poderá ser suspensa e o paciente observado proximamente.

2.4 Opção 4: acrescentar antifúngico, com ou sem troca dos antibióticos

A maioria das autoridades concorda que antifúngicos devam ser iniciados para pacientes profundamente neutropênicos que permaneçam febris a despeito de antibióticos de largo espectro em dosagens adequadas. Pacientes individuais podem ter características clínicas que conduzam ao uso mais precoce ou tardio da mesma. Nesses pacientes, esforços devem ser feitos para documentar a presença de infecção fúngica, incluindo biópsia de lesões de pele, estudos radiológicos do tórax e seios da face

e exame endoscópico nasal ou pulmonar. É importante que haja uma correta identificação da espécie envolvida; neste contexto, é de suma importância o papel do médico, que não apenas deve suspeitar de doença fúngica, como adequadamente enviar os espécimes para estudo microbiológico (os fungos não sobrevivem em formol).

TERAPIA ANTIFÚNGICA

1. Estudos clínicos: benefício da anfotericina B desoxicolato

Dois estudos clínicos forneceram a base para a terapia antifúngica empírica em pacientes com neutropenia febril. No primeiro deles, Pizzo e colaboradores (50) estudaram três estratégias terapêuticas para pacientes que persistiam com neutropenia e febre após 7 dias de terapia antibacteriana: descontinuação do tratamento, manutenção do mesmo regime e acréscimo de anfotericina B desoxicolato. Melhor desfecho clínico foi observado nos pacientes pertencentes ao terceiro grupo. Em um segundo estudo, investigadores do EORTC (51) compararam o uso de anfotericina B desoxicolato *versus* placebo em pacientes neutropênicos febris com mais de 4 dias de febre persistente. A mortalidade por infecções fúngicas foi maior no grupo controle, sendo que o benefício da intervenção foi maior em pacientes que não haviam recebido terapia antifúngica e naqueles com neutropenia grave, idade maior que 15 anos ou infecção fúngica documentada.

Embora os estudos acima tenham evidenciado o benefício do uso de anfotericina B desoxicolato nesse contexto, um medicamento altamente ativo contra espécies de *Candida* e de *Aspergillus*, a eficácia terapêutica deste medicamento é importantemente limitada por toxicidades relacionadas à dose. Estudos prévios documentaram que a nefrotoxicidade associada ao uso de anfotericina B desoxicolato associa-se com risco substancial de necessidade de hemodiálise e óbito. (52-54) Obviamente, limitações econômicas fazem com que este medicamento seja ainda o de primeira escolha na maioria das instituições brasileiras. No entanto, estimar o custo da terapia antifúngica apenas pelo custo direto da droga pode ser um equívoco; a nefrotoxicidade promovida pela anfotericina B desoxicolato pode prolongar sobremaneira a duração da internação hospitalar e os custos associados à mesma. (55)

Tentativas de reduzir a nefrotoxicidade da anfotericina B desoxicolato fizeram com que muitos autores passassem a usar este medicamento em infusão contínua, ao longo de 24h. (56,57) Embora esta estratégia pareça reduzir a incidência de nefrotoxicidade, poucos pacientes foram incluídos nesses estudos com infecção fúngica comprovada (muitos tinham infecção fúngica provável ou possível). Em adição, dados farmacocinéticos sugerem que a ação da anfotericina B dependa de pico sérico, à semelhança de antimicrobianos como aminoglicosídeos e quinolonas. Desta forma, persiste dúvida quanto à eficácia desta estratégia no tratamento de infecções fúngicas graves como candidemia ou aspergilose.

2. Formulações lipídicas de anfotericina B

Na comparação com anfotericina B desoxicolato (dose mediana de 0,6 mg/kg/dia), anfotericina B lipossomal mostrou eficácia clínica semelhante, mas com melhor perfil de segurança e menor incidência de infecções fúngicas "de escape" (*breakthrough*), particularmente em transplantados de medula óssea. (58) Vários outros estudos clínicos randomizados foram conduzidos para avaliar as formulações lipídicas de anfotericina, incluindo anfotericina B em dispersão coloidal (ABCD), (59) doses menores de anfotericina B lipossomal (60) ou anfotericina complexo lipídico (ABLC) 61 e a comparação entre anfotericina B lipossomal e anfotericina B complexo lipídico. (62,63) Os dados obtidos desses estudos sugerem que todas as formulações lipídicas parecem ser efetivas em graus comparáveis. Anfotericina B lipossomal é a menos tóxica dentre essas formulações, e para

este medicamento doses menores (1-3 mg/kg/dia) parecem ser tão efetivas quanto doses maiores (5 mg/kg/dia). (29)

3. Azóis

Fluconazol (400-800 mg/dia) tem mostrado eficácia semelhante à anfotericina B desoxicolato em vários estudos clínicos, (19,65,66) e é considerado uma opção alternativa a este medicamento (19,67) quando (1) o paciente estiver em baixo risco de aspergilose invasiva (diferentemente de outros azóis como itraconazol e voriconazol, fluconazol não é ativo contra esta infecção); (2) o paciente não tiver qualquer outro sinal ou sintoma sugestivo de aspergilose (como infecção sinopulmonar); (3) dados epidemiológicos locais sugeriram que o paciente esteja em baixo risco para infecção por espécie de *Candida* resistente a azóis (como *Candida glabrata* ou *Candida krusei*); e (4) o paciente não tenha recebido azóis como agente antifúngico profilático.

Em pequeno estudo randomizado controlado, (68) itraconazol (200 mg IV 12/12 h por 2 dias, seguido de 200 mg IV por dia por 12 dias e de itraconazol solução 400 mg VO/dia) foi comparado com anfotericina B desoxicolato, na dose mediana de 0,7 mg/kg/dia. Embora a mortalidade e a incidência de infecção fúngica "de escape" tenham sido semelhantes entre os grupos, a toxicidade foi significativamente menor com itraconazol. Vale, no entanto, salientar que apresentações parenterais de itraconazol não estão disponíveis no Brasil, e que este é um medicamento com baixa biodisponibilidade oral, tornando-o uma opção pouco confiável para o tratamento de infecções fúngicas invasivas.

Voriconazol, um triazólico de segunda geração com espectro estendido para fungos filamentosos foi comparado com anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) em pacientes neutropênicos que persistiam febris após 96h de terapia antibacteriana. (69) Voriconazol foi administrado por via intravenosa na dose de 6 mg/kg 12/12h no primeiro dia e então continuado como 3 mg/kg 12/12h, com possibilidade de troca para via oral (200 mg VO 12/12h) após ao menos 3 dias de terapia intravenosa. Embora as taxas de sucesso não tenham sido significativamente diferentes entre os grupos, não foi alcançado o intervalo de confiança predeterminado para o limite de não-inferioridade de 10%, o que fez com que este medicamento não alcançasse aprovação do FDA (*Food and Drug Administration*) para este fim. Menor incidência de infecções fúngicas "de escape" ocorreram no grupo tratado com voriconazol. Nefrotoxicidade e toxicidade relacionada à infusão foram mais frequentes no grupo tratado com anfotericina B lipossomal, enquanto alterações visuais foram mais frequentes no grupo tratado com voriconazol.

4. Equinocandinas

Em um recente estudo clínico, caspofungina (70 mg no primeiro dia seguido de 50 mg/dia) foi comparada com anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) em pacientes com neutropenia febril persistente. (70) A taxa de sucesso clínico foi semelhante entre os grupos, bem como a incidência de infecções fúngicas "de escape". Nefrotoxicidade, reações infusionais e efeitos adversos relacionados à droga foram todos menos frequentes no grupo tratado com caspofungina.

DURAÇÃO DA TERAPIA

A contagem de neutrófilos é o mais importante determinante da descontinuação com sucesso dos antibióticos. (1,2) Se nenhuma infecção for identificada após 3 dias, a contagem de neutrófilos estiver ≥ 500 células/mm³ por 2 dias consecutivos e o paciente estiver afebril por ≥ 48 h, o antibiótico poderá ser suspenso. (1,37)

Se o paciente se tornar afebril mas permanecer neutropênico, a questão é mais polêmica. Alguns especialistas recomendam continuar os antibióticos, por via intravenosa ou oral, até que a neutropenia esteja resolvida (abordagem que pode aumentar o risco de toxicidade por drogas e de superinfecção por fungos ou

bactérias resistentes). É racional que pacientes neutropênicos em bom estado clínico, pertencentes à categoria de baixo risco e sem infecção discernível parem o antibiótico após 5-7 dias afebris, ou antes, com evidência de recuperação medular. Se os antibióticos forem suspensos enquanto o paciente permanecer neutropênico, deve haver vigilância próxima, reiniciando-se terapia intravenosa imediatamente se houver recorrência da febre ou outra evidência de infecção. Para pacientes com prolongada neutropenia, sem previsão de recuperação medular, os antibióticos poderão ser suspensos após 2 semanas, se nenhum sítio de infecção for identificado e o paciente puder ser observado proximamente. (1)

A decisão de se iniciar tratamento antifúngico empírico não é tão difícil quanto a decisão de descontinuar a droga. A duração do tratamento dependerá da doença a ser tratada: enquanto candidemia deva ser tratada por ao menos 2 semanas após a última cultura positiva, o tratamento para aspergilose invasiva deve ser mantido durante o período de imunossupressão ou até que a doença esteja em resolução. Se, por outro lado, nenhuma infecção fúngica for encontrada, a duração do tratamento não é clara; se a neutropenia tiver se resolvido, o paciente estiver clinicamente bem e tomografia computadorizada do tórax e abdome não revelar lesões suspeitas, o antifúngico poderá ser descontinuado. Para pacientes com prolongada neutropenia, é sugerido que a droga seja suspensa após 2 semanas de uso se nenhuma lesão for encontrada ao exame clínico ou de imagem. Pacientes instáveis ou de alto risco poderão continuar a terapia com antibacterianos e antifúngicos durante a neutropenia, até que haja recuperação medular. (1)

USO DE ANTIVIRAIS

Não são recomendados rotineiramente, exceto na evidência clínica ou laboratorial de infecção viral. (1,2,71)

USO DE FATORES ESTIMULADORES DE COLÔNIAS

Não há recomendação para uso rotineiro. (1,2) Embora fatores de crescimento hematopoiético possam consistentemente encurtar a duração da neutropenia, não reduzem de modo consistente ou significativo a duração da febre, o uso de anti-microbianos ou os custos. Da mesma forma, não promovem diminuição nas taxas de mortalidade relacionadas à infecção. Em certas situações, como cursos prolongados de neutropenia associados a infecções graves, com hipotensão ou disfunção multiorgânica, o uso de fatores estimuladores de colônia poderá ser considerado.

PROFILAXIA ANTIBIÓTICA PARA PACIENTES NEUTROPÊNICOS SEM FEBRE

O uso rotineiro de profilaxia com antibióticos não é recomendado, em grande parte devido à emergência de resistência entre bactérias e fungos. Além disso, a profilaxia não tem consistentemente reduzido as taxas de mortalidade; exceção a esta regra inclui o uso de sulfametoxazol-trimetoprima, recomendado para todos os pacientes em risco para pneumocistose (como pacientes com AIDS leucemia linfocítica aguda e leucemia/linfoma de células T do adulto). (71) independente da presença de neutropenia. (1,2,47)

Profilaxia anti-fúngica com fluconazol e antiviral com aciclovir ou ganciclovir poderá ser realizada para pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea. A dose recomendada é de 400 mg/dia, iniciando no dia do transplante e mantido por ao menos 75 dias. (71) Em uma recente metanálise de 16 estudos randomizados controlados, o benefício do fluconazol em reduzir

a incidência de infecções fúngicas superficiais e invasivas foi limitado a estudos com incidência de infecções fúngicas sistêmicas maiores que 15%. (72) Itraconazol é uma alternativa como profilaxia. (71) Para os demais pacientes com neutropenia, o uso rotineiro de antifúngico não é recomendado; (47) no Japão, algumas autoridades também consideram o uso profilático de fluconazol para pacientes idosos com leucemia aguda recebendo quimioterapia intensiva. (47)

REFERÊNCIAS

- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
- Rolston KVI. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S44-5.
- Pizzo PA. Current concepts: Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
- Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leucopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-82.
- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, Linden P, Maki DG, Nam M, Pascual W, Pasquale MD, Tribett DL, Masur H. Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1042-59.
- Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 35-53.
- Shafazand S, Weinacker AB. Blood cultures in the critical care unit - improving utilization and yield. *Chest* 2002; 122: 1727-36.
- Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2829-31.
- Lyon R, Woods G. Comparison of the BacT/Alert and Isolator blood culture systems for recovery of fungi. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 660-2.
- Hellinger WC, Cawley JJ, Alvarez S, Hogan SF, Harmsen WS, Ilstrup DM, Cockerill III FR. Clinical Comparison of the Isolator and BacT/Alert Aerobic Blood Culture Systems. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2933-6.
- Nucci M, Colombo AL. Emergence of resistant *Candida* in neutropenic patients. *Braz J Infect Dis* 2002; 6:124-8.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-72.
- Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988-99.
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
- Pinto PS. The CT halo sign. *Radiology* 2004; 230: 109-110.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
- Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S1-6.
- Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, Bastuji-Garin S. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 149-58.
- Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S7-10.
- Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S25-31.
- Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 377-82.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin - United States, 2002. *MMWR* 2002; 51: 565-7.
- Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1524-9.
- Gordon KA, Beach ML, Biedenbach DJ, Jones RN, Rhomberg PR, Mutnick AH. Antimicrobial susceptibility patterns of β -hemolytic and viridans group streptococci: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 157-62.
- Gorschlüter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IGG. *Clostridium difficile* infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 786-91.
- Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S38-43.
- Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Hanak H, Hotchi M, Mall G, Martino P, Meunier F, Milliken S. Fungal infections in cancer patients. An international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 99-109.
- Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl. 1): 48-66.
- Antunes AGV, Pasqualotto AC, Diaz MC, d'Azevedo PA, Severo LC. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: species distribution and antifungal susceptibility patterns. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2004; 46: 239-41.
- Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S32-7.
- Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are

- receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:312-8.
35. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305-11.
 36. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.
 37. Tamura K. Initial empirical antimicrobial therapy: duration and subsequent modifications. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S59-64.
 38. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. β -lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1111-5.
 39. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 231-42.
 40. Rice L. Evolution and Clinical Importance of Extended-Spectrum β -Lactamases. *Chest* 2001; 119: S391-6.
 41. Bohme A, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients: a prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998; 3: 324-30.
 42. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, Furno P, Russo D, D'Antonio D, Ricci P, Martino B, Mandelli F. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1295-301.
 43. Yamamura D, Gacalp R, Carlisle P, Cimino M, Roberts J, Rotstein C. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1704-8.
 44. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki K, Urabe A, Ohyashiki K, Tanimoto M, Masaoka T. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S14-24.
 45. Oshyashiki K. Monotherapy versus dual therapy based on risk categorization of febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S56-9.
 46. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance. *MMWR* 1995; 44: RR-12.
 47. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S49-52.
 48. Cometta A, Kern WV, de Block R, Paesmans M, Vandenbergh M, Crokaert F, Engelhard D, Marchetti O, Akan H, Skoutelis A, Korten V, Vandercam M, Gaya H, Padmos A, Klastersky J, Zinner S, Glauser MP, Calandra T, Viscoli C. Vancomycin plus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 382-9.
 49. Evidence-based oncology. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2004; 30: 119-26.
 50. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empirical antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-11.
 51. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86: 668-72.
 52. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, Bowden R, Anaissie E, Hiemenz J, Lister J. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1402-7.
 53. Harbarth S, Burke JP, Lloyd JF, Evans RS, Pestotnik SL, Samore MH. Clinical and economic outcomes of conventional amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 120-7.
 54. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, Dasbach EJ, Platt R. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 686-93.
 55. Prendergrast MM, Tong KB. Amphotericin B-related nephrotoxicity has an economic impact on hospitals and health systems. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1396.
 56. Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous Infusion of Escalated Doses of Amphotericin B Deoxycholate: An Open-Label Observational Study. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 943-51.
 57. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 1-6.
 58. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-71.
 59. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, Goldman M, van Burik JA, McCabe A, Lin JS, Gurwith M, Miller CB. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 296-302.
 60. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, Pinkerton CR, Schey SA, Jacobs F, Oakhill A, Stevens RF, Darbyshire PJ, Gibson BE. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 711-8.
 61. Subirà M, Martino R, Gómez L, Martí JM, Estany C, Sierra J. Low-dose amphotericin B complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies - a randomized, controlled trial. *Eur J Hematol* 2004; 72: 342-7.

62. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1155-63.
63. Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, Rolston K, Lim J, Raad I, Pierce S, Cortes J, Estey E. Comparison of amphotericin B lipid complex vs. Ambisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001; 40: 511-20.
64. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med* 1998; 105: 478-83.
65. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, Moroni C, Garaventa A, Rossi MR, Fanci R, Menichetti F, Caselli D, Giacchino M, Congiu M. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 814-20.
66. Winston DJ, Hathom JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108: 282-9.
67. Buchner T, Fegeler W, Bernhardt H, Brockmeyer N, Duswald KH, Herrmann M, Heuser D, Jehn U, Just-Nubling G, Karthaus M, Maschmeyer G, Muller FM, Muller J, Ritter J, Roos N, Ruhnke M, Schmalreck A, Schwarze R, Schwesinger G, Silling G. Treatment of severe Candida infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 337-52.
68. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, Reboli AC, Schwarzer AP, Novitzky N, Boehme A, Chwetzoff E, De Beule K. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 412-22.
69. Walsh TJ, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donovitz G, Lee J. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34.
70. Walsh TJ, Sable C, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, de Pauw BE. A randomized double-blind multicenter trial of caspofungin vs. liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy of persistently febrile neutropenic patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402.
71. Ohno R. Antimicrobial prophylaxis for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S65-7.
72. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, Matsuyama T, Takezako N, Miwa A, Kern W, Kami M, Akiyama H, Hirai H, Togawa A. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients: a metaanalysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89: 1611-25.