



## Neutropenia febril induzida por quimioterapia: fatores de risco, profilaxia e manejo com filgrastim no paciente oncológico

Chemotherapy-induced febrile neutropenia: risk factors, prophylaxis, and management with filgrastim in oncological patients

Neutropenia febril inducida por quimioterapia: factores de riesgo, profilaxis y manejo con filgrastim en pacientes oncológicos

Amanda Oliveira Serra-Campos<sup>1</sup>, Carolina Souza Machado Martins<sup>1</sup>, Rebeqa Caribé Badin<sup>1</sup>, Liliane Rosa Alves Manaças<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Realizar a revisão bibliográfica dos principais fatores de risco e das estratégias para profilaxia e manejo da neutropenia febril (NF) induzida por quimioterapia. **Revisão bibliográfica:** A NF induzida por quimioterapia é uma complicação grave derivada do tratamento antineoplásico com quimioterápico mielossupressor, estando associada a altas taxas de mortalidade e morbidade. Os fatores de risco para NF podem estar relacionados ao paciente, a doença e ao regime de quimioterapia. Diretrizes internacionais recomendam a utilização de algoritmos para estratificar os pacientes quanto ao risco de complicações graves decorrentes da NF. A profilaxia e o manejo da NF com fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), reduz a incidência, duração, e taxa de mortalidade associada a NF. Filgrastim e pegfilgrastim são os G-CSF mais utilizados na prática clínica, porém, apresentam reações adversas como dor óssea e muscular, sendo necessária uma avaliação cuidadosa do risco-benefício para o paciente. A profilaxia com G-CSF é recomendada principalmente para pacientes submetidos a quimioterápicos de alto risco para NF, ou de risco intermediário quando o paciente apresenta características de alto-risco. **Considerações finais:** A adequada profilaxia e manejo da NF acarreta aumento da qualidade da assistência ao paciente oncológico e redução dos custos para os sistemas de saúde.

**Palavras-chave:** Neutropenia Febril, G-CSF, Filgrastim, Pegfilgrastim, Câncer.

### ABSTRACT

**Objective:** Conduct a literature review of the main risk factors and strategies for prophylaxis and management of chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN). **Bibliographic review:** Chemotherapy-induced FN is a serious complication derived from anticancer treatment with myelosuppressive chemotherapy and is associated with high mortality and morbidity rates. FN risk factors may be related to the patient, the disease, and the chemotherapy regimen. International guidelines recommend using algorithms to stratify patients according to the risk of serious complications resulting from FN. FN prophylaxis and management with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) reduces the incidence, duration, and mortality rate associated with FN. Filgrastim and pegfilgrastim are the G-CSFs most used in clinical practice, however, they have adverse reactions such as bone and muscle pain, requiring a careful risk-benefit assessment for the patient. G-CSF prophylaxis is mainly recommended for patients undergoing high-risk chemotherapy for FN, or

<sup>1</sup> Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro - RJ.

intermediate-risk when the patient has high-risk characteristics. **Final considerations:** Appropriate prophylaxis and management of FN leads to an increase in the quality of care for cancer patients and a reduction in costs for health systems.

**Keywords:** Febrile Neutropenia, G-CSF, Filgrastim, Pegfilgrastim, Cancer.

## RESUMEN

**Objetivo:** Realizar una revisión bibliográfica sobre los principales factores de riesgo y estrategias para la profilaxis y el manejo de la neutropenia febril (NF) inducida por quimioterapia. **Revisión bibliográfica:** La NF inducida por quimioterapia es una complicación grave derivada del tratamiento antineoplásico con quimioterapia mielosupresora, asociándose a altas tasas de mortalidad y morbilidad. Los factores de riesgo de NF pueden estar relacionados con el paciente, la enfermedad y el régimen de quimioterapia. Las guías internacionales recomiendan el uso de algoritmos para estratificar a los pacientes según el riesgo de complicaciones graves derivadas de la NF. La profilaxis y el tratamiento de la NF con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) reduce la incidencia, la duración y la tasa de mortalidad. Filgrastim y pegfilgrastim son los G-CSF más utilizados en la clínica, pero, presentan reacciones adversas como dolor óseo y muscular, que requieren una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio para el paciente. La profilaxis con G-CSF se recomienda principalmente para pacientes que reciben quimioterapia de alto-riesgo para NF, o de riesgo intermedio cuando el paciente tiene características de alto riesgo. **Consideraciones finales:** La adecuada profilaxis y manejo de la NF conduce a un aumento en la calidad de la atención a los pacientes con cáncer y a una reducción de los costos para los sistemas de salud.

**Palabras clave:** Neutropenia febril, G-CSF, Filgrastim, Pegfilgrastim, Cáncer.

## INTRODUÇÃO

A Neutropenia febril induzida por quimioterapia é uma reação adversa associada à terapia antineoplásica que está relacionada ao aumento da mortalidade, da morbidade e dos custos do tratamento do câncer, sendo clinicamente relevante no cuidado prestado ao paciente oncológico. A NF é caracterizada como uma emergência oncológica e deve ser manejada de forma rápida e adequada para minimizar seu impacto no plano terapêutico do paciente como, adiamento ou até mesmo interrupção do tratamento. Diversas diretrizes nacionais e internacionais apresentam protocolos de profilaxia e tratamento para NF, de acordo com as evidências da literatura científica. Segundo a definição da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), a neutropenia febril (NF) é caracterizada por uma contagem de neutrófilos abaixo de 1000 células/ $\mu\text{L}$ , associada a febre superior a  $38,3^{\circ}\text{C}$  ou  $38,0^{\circ}\text{C}$ , sustentada por mais de uma hora. A neutropenia pode ser classificada como: leve (1.000-1.500 neutrófilos absolutos/ $\mu\text{L}$ ), moderada (500-1.000 neutrófilos absolutos/ $\mu\text{L}$ ), grave ( $< 500$  neutrófilos absolutos/ $\mu\text{L}$ ), ou profunda ( $< 100$  neutrófilos absolutos/ $\mu\text{L}$ ) (TAPLITZ RA, et al., 2018).

O diagnóstico de NF é feito com base em parâmetros clínicos e laboratoriais, sendo o principal sinal de alerta a temperatura axilar superior a  $37,8^{\circ}\text{C}$  (FERREIRA JN, et al., 2017; LIMBERGER LM e BONFIM FILHO JA, 2023). O diagnóstico laboratorial é feito através da contagem absoluta de neutrófilos no hemograma (LIMBERGER LM e BONFIM FILHO JA, 2023).

Como procedimento de rotina, é realizada a cultura da amostra para análise microbiológica, com o objetivo de identificar um possível foco infeccioso. No entanto, em 60% dos pacientes que sofrem de NF induzida por quimioterapia não são identificados foco clínico de infecção ou culturas positivas (ESCRIHUELA-VIDAL F, et al., 2019). A história clínica do paciente também é importante para o diagnóstico de NF. Sendo assim, é fundamental realizar uma anamnese detalhada e identificar, por exemplo, quando foi a última sessão de quimioterapia (maior risco de NF entre o 7º e o 10º dia após a infusão). Outra informação relevante é o protocolo antineoplásico ao qual o paciente está sendo submetido, pois os esquemas de quimioterapia mielotóxicos, como os usados no tratamento de indução nas leucemias agudas e pós-TCTH (Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas), apresentam um risco elevado de NF. Adicionalmente, é necessário:

observar os sintomas que possam sugerir uma fonte provável de infecção, como por exemplo, tosse, coriza, dor de cabeça ou sintomas urinários; saber se mais alguém na família está doente, se o paciente possui comorbidades como diabetes, doença pulmonar ou insuficiência renal; questionar sobre os medicamentos em uso, incluindo drogas profiláticas ou imunossupressoras e se o paciente possui algum dispositivo implantado, como cateter venoso central (CVC). Verificar os exames microbiológicos anteriores e os padrões de resistência antimicrobiana (quando disponíveis) também pode contribuir tanto para o diagnóstico quanto para o adequado manejo da NF (DAVIS K e WILSON S, 2020).

Considerando a relevância deste tema para a adequada assistência ao paciente oncológico, este trabalho teve como objetivo revisar os principais fatores de risco relacionados a NF induzida por quimioterapia, assim como as estratégias de profilaxia e manejo com filgrastim.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Epidemiologia e Mortalidade

Desde a década de 60, a NF é reconhecida como uma complicação grave derivada da quimioterapia mielossupressora. A NF induzida por quimioterapia pode causar diversos impactos negativos para o tratamento do paciente oncológico, como: necessidade de reduções na dose de quimioterapia, atrasos no protocolo ou até mesmo suspensão do tratamento; podendo comprometer os resultados clínicos de longo prazo em malignidades responsivas e potencialmente curáveis (KUDERER NM, et al., 2006).

Atualmente sabe-se que existem fatores de risco para os pacientes com NF que estão associados a complicações graves e maior taxa de mortalidade, como hipotensão, choque séptico e bacteremia (BA Y, et al., 2020; DARMON M, et al., 2002; GONZÁLEZ-BARCA E, et al., 1999; KUDERER NM, et al., 2006; MALIK I, et al., 2001).

A NF apresenta taxas de mortalidades que podem chegar a 50 % (PATHAK et al., 2015). Essa taxa pode ser influenciada pelo tipo de tumor, se sólido ou hematológico; pelo tipo de infecção e pelo microrganismo causador da mesma (bactérias gram-negativas ou gram-positivas) (WHITE L e YBARRA M, 2014). O paciente oncológico, que pode ter um histórico de sucessivas internações, apresenta um perfil de sensibilidade a antimicrobianos que representa um desafio terapêutico, já que, ainda hoje, o tratamento inicial da NF é empírico, e, se feito inadequadamente, pode comprometer o prognóstico do paciente (ESCRIHUELA-VIDAL F, et al., 2019; LIMBERGER LM E BONFIM FILHO JA, 2023).

A mortalidade por NF tem diminuído ao longo dos anos, estando as taxas globais distribuídas em 5% para pacientes com tumores sólidos e 11% para neoplasias hematológicas, como linfoma e leucemia (DE NAUROIS J, et al., 2010). No entanto, alguns estudos chegam a relatar 10% de mortalidade nos pacientes internados com tumores sólidos (DULISSE B, et al., 2013). Kuderer NM, et al. (2006) avaliaram 55.276 internações, com 41.779 pacientes oncológicos adultos, entre 1995 e 2000, e identificaram 11% (4.587) de óbitos após uma ou várias internações associadas a NF. A presença de comorbidades e complicações infecciosas estiveram diretamente associadas ao aumento da mortalidade. As infecções mais importantes para a mortalidade, foram aspergilose invasiva e candidíase invasiva, sepse por bactéria gram-negativa e gram-positiva e pneumonia. O tempo médio de internação foi de 8,1; 10,7 e 19,7 dias para pacientes com tumor sólido, linfoma e leucemia, respectivamente (KUDERER NM, et al., 2006).

### Fatores de risco associados ao desenvolvimento da Neutropenia Febril

Os fatores de risco para NF podem ser divididos em fatores relacionados ao paciente, a doença e a quimioterapia. A tabela 1 apresenta, de forma comparativa, os fatores de risco de acordo com os *guidelines* internacionais da *European Society for Medical Oncology* (ESMO, 2016), da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2017) e da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO, 2019) (**Tabela 1**). Podemos identificar que as diretrizes da ASCO, que são as mais recentes, incluem a presença de comorbidades como fatores de risco para o desenvolvimento de NF (CRAWFORD J., et al., 2017; KLASTERSKY K, et al., 2016).

**Tabela 1 - Fatores de risco para o desenvolvimento de Neutropenia Febril.**

Fatores de risco do paciente para desenvolver neutropenia febril	NCCN	ESMO	ASCO
Idade ≥ 65 anos	X	X	X
Quimioterapia ou radioterapia prévia	X	X	X
Neutropenia preexistente ou envolvimento da medula óssea com condições pré-existent:			
Neutropenia	X	X	X
Infecções/feridas abertas			
Cirurgia recente			
Status de desempenho baixo	X	X	X
Doença avançada		X	X
Função renal deficiente	X	--	X
Disfunção hepática, principalmente bilirrubina elevada	X	--	X
Doença Cardiovascular	--	X	X
Mucosite	--	X	--
Múltiplas comorbidades	--	--	X
Infecção pelo HIV	--	--	X

**Fonte:** Serra-Campos AO, et al., 2023. Fundamentado em: *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, (2016); *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, (2017); *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, (2019).

### Fatores relacionados ao paciente

Os fatores relacionados ao paciente mais frequentes são: idade avançada (≥ 65 anos), *performance status* desfavorável, gênero feminino, presença de comorbidades, anormalidades laboratoriais, além de uma baixa relação de área de Superfície Corporal (BSA)/ Índice de Massa Corporal (IMC) (LYMAN GH, et al., 2014).

Em um estudo que avaliou pacientes internados entre 2014 e 2018 com diagnóstico de NF durante o primeiro ciclo de quimioterapia para câncer de pulmão, dos 539 pacientes incluídos (78% do sexo masculino; média de idade de 72 anos), 49 (9,0%) desenvolveram NF. A incidência de NF em pacientes com idade ≥60 anos foi significativamente maior do que em pacientes <60 anos, correspondendo a 9,9% e 3,2%, respectivamente ( $p < 0,001$ ) (ONO Y, et al., 2022).

Salako O, et al. (2021) avaliaram a incidência de NF induzida por quimioterapia em 113 pacientes com diagnóstico de câncer de mama e sem tratamento quimioterápico prévio. Dentre as 502 sessões de quimioterapia analisadas no período do estudo, a incidência de NF foi de 2,2% (11/502). Além disso 5,3% (6/113) dos pacientes tiveram pelo menos um episódio de NF. A ocorrência de NF foi maior entre os pacientes com idade avançada (≥50 anos), escore ECOG maior que 1 e presença de metástase óssea. Contudo, nenhum dos fatores apresentou associação estatisticamente significativa com a NF.

Mazzaro RT, et al. (2022) avaliaram pacientes com sarcoma ósseo ou de partes moles internados com diagnóstico de NF induzida por quimioterapia em um hospital oncológico de referência no sistema público de saúde brasileiro. No período de dois anos do estudo foram identificadas 29 internações por NF, envolvendo 25 pacientes. Dentre estes, 90% foram relacionados a NF de grau 4 e 59% ocorreram durante o tratamento com quimioterapia paliativa. No que se refere as comorbidades, 31% destes pacientes tinham hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus, além disso, 34% tinham sítios infecciosos na pele, como úlceras de compressão e feridas tumorais, e 31% tinham infecções com agentes etiológicos definidos. Considerando a quantidade total de sessões de quimioterapia realizadas nos dois anos de estudo, observou-se a prevalência de 2,15% de NF associada à internação hospitalar, acarretando desfechos negativos para o tratamento quimioterápico dos pacientes.

### Fatores relacionados a doença

Os fatores relacionados ao câncer estão ligados ao tipo de tumor e estadio avançado da doença. Segundo a literatura, pacientes com câncer hematológico têm cerca de 80% de chance de apresentar NF durante o tratamento, no entanto, nos pacientes com tumores sólidos, a chance é de 30% (RABAGLIATI BR, et al., 2009). Também estão incluídos entre os fatores relacionados a doença, os níveis séricos elevados de lactato desidrogenase (LDH) em doença linfoproliferativa e a insuficiência medular por invasão tumoral (LYMAN GH, et al., 2014).

### Fatores de risco relacionados ao tratamento:

O tratamento quimioterápico é escolhido de acordo com as características do tumor. Porém, dentre os antineoplásicos existem os que apresentam maior toxicidade hematológica e, portanto, representam um maior risco para o desenvolvimento de NF. De acordo com o protocolo quimioterápico, é recomendada a realização de profilaxia prévia para minimizar o risco de NF (BA Y, et al., 2020; LYMAN GH, et al., 2014). O *guideline* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) descreve quais são os protocolos de alto risco e de risco intermediário para o desenvolvimento da NF, de acordo com as neoplasias em que são empregados (**Quadro 1**).

**Quadro 1** - Regimes de quimioterapia de alto risco e de risco intermediário para o desenvolvimento de NF, com exemplo das neoplasias em que são empregados.

Neoplasia	Regimes de alto risco para o desenvolvimento de neutropenia febril	Regimes de risco intermediário para o desenvolvimento de neutropenia febril
<b>Leucemia Linfoblástica Aguda</b>	Todos os regimes de indução	--
<b>Câncer de Bexiga</b>	MVAC (metotrexato, vimblastina, doxorubicina, cisplatina) (neoadjuvante, adjuvante, metastático)	--
<b>Câncer de Mama</b>	Docetaxel + trastuzumabe (metastático ou recidivado)	Docetaxel a cada 21 dias
	AC de dose densa sequencial (doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel) (adjuvante)	AC + Docetaxel sequencial + trastuzumab (adjuvante)
	TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida) (adjuvante)	CMF clássico (ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracil) (adjuvante)
	--	FEC (fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida) + docetaxel sequencial Paclitaxel a cada 21 dias (metastático ou recidivado)
<b>Câncer de esôfago e gástrico</b>	Docetaxel/cisplatina/fluorouracil	Irinotecano/cisplatina Epirrubicina/cisplatina/5-fluorouracil Epirrubicina/cisplatina/capecitabina
<b>Linfoma de Hodgkin</b>	BEACOPP (bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona)	ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) Sanford V (mecloretamina, doxorubicina, vinblastina, bleomicina, etoposido, prednisona)
<b>Linfoma não Hodgkin</b>	CFAR (ciclofosfamida, fludarabina, rituximabe) (LLC com deleção (17p), recaída/refratária)	EPOCH (Etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina)

Neoplasia	Regimes de alto risco para o desenvolvimento de neutropenia febril	Regimes de risco intermediário para o desenvolvimento de neutropenia febril
	ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposido) (DLBCL, PTCL, 2ª linha, resgate)	EPOCH (Etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina) + IT
	RICE (rituximabe, ifosfamida, carboplatina, etoposido)	ACOD (CHOP-doxorubicina modificado, ciclofosfamida, vincristina, prednisona)
	CHOP-14* (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) + rituximabe	CHOP + Rituximabe (doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, rituximabe) incluindo regimes com doxorubicina lipossomal ou mitoxantrona (substitutos para doxorubicina)
	MINE (mesna, ifosfamida, novantrone, etoposide), 2ª linha, refratário.	GPD (gencitabina, dexametasona, cisplatina)
	DHAP (dexametasona, cisplatina, citarabina) (linfomas periféricos de células T, linfoma difuso de grandes células B, 2ª linha)	GPD (gencitabina, dexametasona, cisplatina) + rituximabe
	ESHAP (etoposido, metilprednisolona, cisplatina, citarabina) (DLBCL, PTCL, 2ª linha, recorrente)	FMR (fludfarabina, mitoxantrona, rituximabe)
	HiperCVAD + rituximabe (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona + rituximabe)	--
<b>Câncer de Fígado</b>	Doxorubicina/gencitabina	--
<b>Câncer de Pele Melanoma</b>	Combinação à base de dacarbazina (dacarbazina, cisplatina, vimblastina) (avançado, metastático ou recidivado)	--
	Combinação à base de dacarbazina com IL-2, interferon alfa (dacarbazina, cisplatina, vimblastina, IL-2, interferon alfa) (avançado, metastático ou recorrente)	
<b>Síndrome Mielodisplásica</b>	Globulina antitímócito de coelho/ciclosporina	--
	Decitabina	
<b>Câncer de Ovário</b>	Topotecano	Carboplatina/docetaxel
	Paclitaxel	
	Docetaxel	
<b>Sarcoma de Partes Moles</b>	MAID (mesna, doxorubicina, ifosfamida, dacarbazina)	--
	Doxorubicina	
	Ifosfamida/doxorubicina	
<b>Câncer de Pulmão de Pequenas Células</b>	Topotecano	Etoposido/carboplatina
<b>Câncer de Testículo</b>	VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatina)	Etoposido/cisplatina
	VIP (etoposido, ifosfamida, cisplatina)	
	BEP (bleomicina, etoposido, cisplatina)	

Neoplasia	Regimes de alto risco para o desenvolvimento de neutropenia febril	Regimes de risco intermediário para o desenvolvimento de neutropenia febril
	TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatina)	
<b>Câncer de Colo Uterino</b>	--	Cisplatina/topotecano (metastático ou recaída)
		Paclitaxel/cisplatina
		Topotecano (metastático ou recaída)
		Irinotecano (metastático ou recaída)
<b>Câncer Colorretal</b>	--	FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina)
<b>Mieloma múltiplo</b>	--	DT-PACE (Dexametasona/talidomida/cisplatina/ doxorubicina/ciclofosfamida/etoposido)
		DT-PACE + Bortezomibe (VTD-PACE)
<b>Câncer de Pulmão de Células não pequenas</b>	--	Cisplatina/paclitaxel (adjuvante/avançado/metastático)
		Cisplatina/vinorelbina (adjuvante/avançado/metastático)
		Cisplatina/docetaxel (adjuvante/avançado/metastático)
		Cisplatina/irinotecano (avançado/metastático)
		Cisplatina/etoposido (adjuvante/avançado/metastático)
		Carboplatina/paclitaxel (adjuvante/avançado/metastático)
		Docetaxel (adjuvante/avançado/metastático)
<b>Câncer de pâncreas</b>	--	FOLFIRINOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina, irinotecano)
<b>Câncer de Prostata</b>	--	Cabazitaxel
<b>Sarcoma Uterino</b>	--	Docetaxel (avançado ou metastático)

**Fonte:** Serra-Campos AO, et al., 2023. Fundamentado em: Crawford J, et al., 2017: NCCN *guideline* versão 2.2017. \*Em geral, regimes de dose densa requerem suporte de fator de crescimento para administração de quimioterapia. AC: Doxorubicina e ciclofosfamida; LLC: Leucemia Linfocítica crônica; DLBCL: Linfoma difuso de grandes células B; PTCL: Linfoma periférico de células T; IT: intratecal.

Esses dados, corroboram com o estudo de Mazzaro RT, et al. (2022), no qual cerca de 59% (n =17) dos pacientes com tumores ósseos ou de tecido conectivo apresentaram eventos de NF durante o tratamento com quimioterapia paliativa e, 21% (n =7) durante o tratamento com o protocolo cisplatina/doxorubicina. No estudo de Salako O, et al. (2021), num total de 502 sessões de quimioterapia com incidência de 2,2% de NF, 69,9% dos protocolos tinham finalidade neoadjuvante.

Protocolos à base de antraciclina foram empregadas em 98,2% dos tratamentos de primeira linha e, dentre os protocolos de segunda linha 97,2% incluíam taxanos, ambos quimioterápicos de alto risco para NF. Outro grupo avaliou o perfil de segurança do protocolo de cisplatina combinada com topotecano como quimioterapia paliativa de segunda linha ou superior em pacientes com câncer de ovário avançado ou recorrente. Em um total de 132 ciclos de tratamento, a NF com grau de toxicidade 3 ou 4 (avaliada com base no *NCI Common Toxicity Criteria* [CTC; versão 5.0]) foi identificada em 6 (19,4%) pacientes. Os autores concluíram que é

importante utilizar estratégias para reduzir a toxicidade, mantendo a eficácia do tratamento (LEE MW, et al., 2020).

### Escores de risco na Neutropenia Febril

Diversos instrumentos têm sido desenvolvidos para identificar pacientes de alto risco, nos quais as complicações e desfechos clínicos desfavoráveis da NF são mais prováveis. As diretrizes da ASCO e da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), descrevem a importância de avaliar tanto os riscos do regime de quimioterapia empregado, quanto os riscos específicos do paciente, e assim recomendar o uso do fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) como profilaxia ou tratamento (AAPRO MS, et al., 2011; SMITH TJ, et al., 2015).

A *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) desenvolveu um modelo de estratificação dos pacientes baseado em características de baixo risco (KLASTERSKY J, et al., 2000). Fatores preditivos de resultado favorável em um episódio de NF foram: baixa carga de doença, tumor sólido, ausência de infecção fúngica prévia em pacientes com tumores hematológicas, idade <60 anos, status ambulatorial e ausência de hipotensão, de doença pulmonar obstrutiva crônica e de desidratação (KLASTERSKY J, et al., 2000; KUDERER NM, et al., 2006).

As Diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), da ASCO e da ESMO recomendam o uso do escore da MASCC para estratificar e identificar pacientes que seguramente não precisam ser tratados a nível hospitalar (FLOWERS CR, et al., 2013; KLASTERSKY J e PAESMANS M, 2013).

Este instrumento permite ao médico uma avaliação rápida dos riscos antes mesmo do acesso à contagem de neutrófilos. O índice de risco da MASCC é calculado através do somatório de oito características individuais, com pontuação máxima de 26 pontos. Os casos de baixo risco de complicações decorrentes da NF são considerados aqueles com pontuação (soma dos critérios)  $\geq 21$  (KLASTERSKY J, et al., 2000).

Outro instrumento validado é o Talcott Group, no qual os pacientes classificados como Talcott grupo 4 terão baixo risco de desenvolver complicações (**Tabela 2**) (PAESMANS M, et al., 2011; UYS A, et al., 2004).

**Tabela 2** - Estratificação de risco em Neutropenia Febril.

1 - Estratificação de risco em Neutropenia Febril - MASCC	Pontuação
Sem ou com sintomas leves de NF	5
Sintomas moderados de NF	3
Sem hipertensão (pressão sistólica >90mmHg)	5
Ausência de Doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido/ sem infecção fúngica anterior	4
Ausência de desidratação*	3
Paciente ambulatorial no início da febre	3
Idade <60 anos	2
2 - Estratificação de risco em NF - Talcott's Group	Grupo
Paciente internado no início da NF	Grupo 1
Paciente Ambulatorial com Comorbidade Aguda Grave	Grupo 2
Paciente Ambulatorial com Câncer Não Controlado	Grupo 3
Paciente ambulatorial sem comorbidade grave ou câncer não controlado	Grupo 4

**Fonte:** Serra-Campos AO, et al., 2023. 1. Pontuação da escala MASCC; 2. Estratificação de risco em Neutropenia Febril, de acordo com Talcott's Group. \*desidratação sem requerer reposição parenteral de fluidos. Fundamentado em: Zimmer AJ e Freifeld AG, 2019, (ASCO); Talcott JA, et al., 1988.

### Profilaxia da Neutropenia Febril

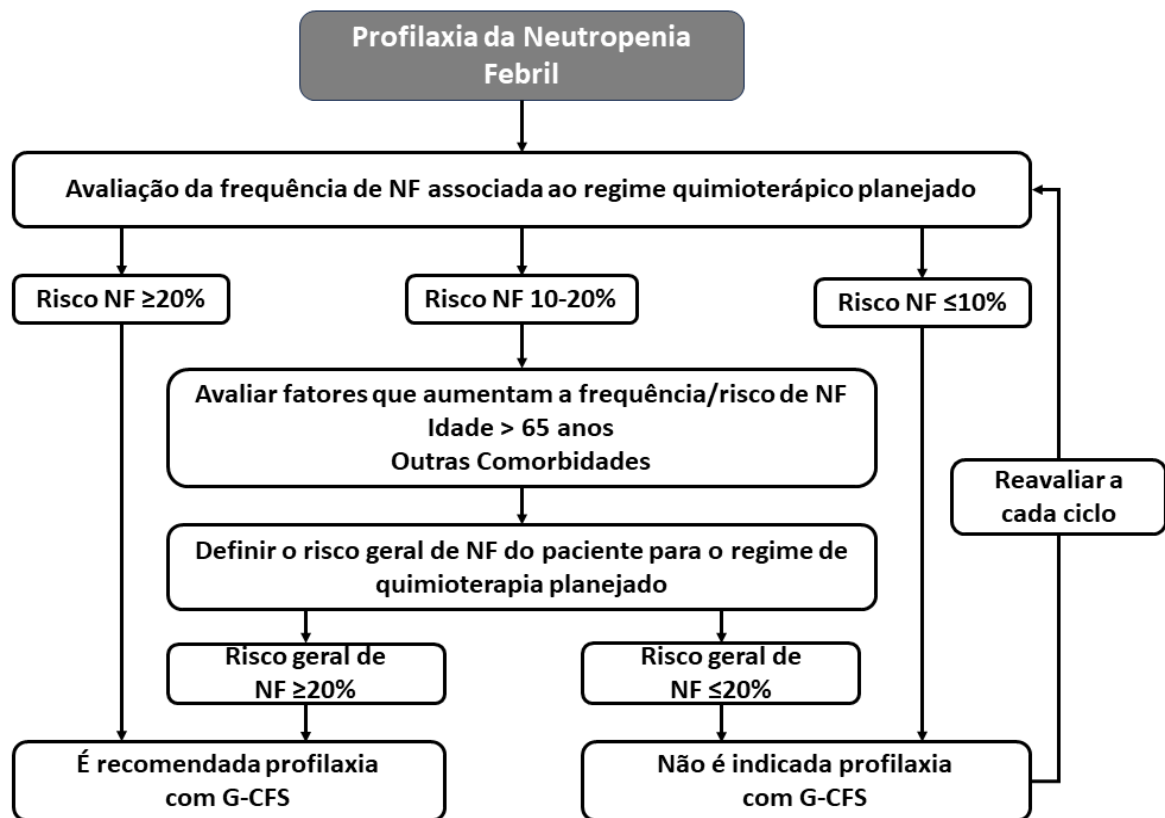
A quimioterapia antineoplásica sistêmica pode levar a diminuição da contagem de leucócitos do sangue e a liberação de citocinas endógenas, incluindo a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral, podendo resultar



em febre, mesmo na ausência de infecção. Entretanto, uma das principais complicações da NF é o risco de infecção. Os neutrófilos desempenham um importante papel na resposta imune inata contra patógenos e, além disso o tratamento com quimioterápicos está associado a outras reações adversas como mucosite, que podem favorecer o desenvolvimento de uma infecção sistêmica. A microbiota da pele, boca, nasofaringe e do trato gastrointestinal (TGI) do paciente oncológico pode sofrer alterações devido a mudanças fisiológicas causadas pelo câncer ou pelo uso de medicamentos (antibióticos, medicamentos de suporte ,antineoplásicos) o que facilita a entrada de microorganismos invasores. Sendo assim, o risco de infecção bacteriana está relacionado não só à contagem absoluta de neutrófilos, mas também a características do sistema imunológico e dos organismos contra os quais ele se defende (BENNETT CL, et al., 2013).

Desta forma, a profilaxia, a detecção precoce e o rápido manejo da NF podem prevenir o desenvolvimento de infecções graves com alta taxa de mortalidade. Dentre as estratégias para minimizar a duração e a severidade da NF estão o uso de fatores estimuladores de colônia (CSFs) e a terapia empírica com antibióticos de largo espectro mesmo na ausência de confirmação de infecção. Os algoritmos de estratificação de risco para complicações clínicas associadas a NF auxiliam na tomada de decisão quanto ao uso da profilaxia com G-CSF (**Figura 1**).

**Figura 1** – Fluxograma para definir a necessidade do uso profilático de G-CSF no paciente oncológico em quimioterapia.



**Legenda:** NF: neutropenia febril; G-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos.

**Fonte:** Serra-Campos AO, et al., 2023. Fundamentado em: Klastersky J, et al., 2016.

### Fatores estimulantes de colônia de granulócitos

O G-CSF é uma citocina estimuladora da granulopoiese, que induz a formação de colônias de células a partir da proliferação e maturação de células progenitoras comprometidas com a linhagem de neutrófilos. Além disso o G-CSF promove a liberação prematura de neutrófilos da medula óssea e aumenta a função de neutrófilos maduros circulantes (EDELSBERG J, et al., 2019). G-CSF também estimula outros fatores de crescimento hematopoiéticos, como eritropoietina e fator de células-tronco (BENNETT CL, et al., 2013). A

utilização do G-CSF na profilaxia e tratamento da NF tem o objetivo de reduzir significativamente o risco, a gravidade e a duração desta reação adversa (BENNETT CL, et al., 2013; SALAKO O, et al., 2021). A partir da década de 80, foi possível realizar o isolamento, purificação e biossíntese de CSFs, por meio da metodologia de DNA recombinante. Existem vários CSFs aprovados para uso na prática clínica, tais como: G-CSF (filgrastim e lenograstim); G-CSF peguilado (pegfilgrastim), no qual a adição de polietilenoglicol aumenta a meia-vida do agente; GM-CSF derivado de levedura (sargramostim); e GM-CSF derivado de *Escherichia coli* (molgramostim) (KAUSHANSKY K, 2006).

No entanto, o filgrastim e o pegfilgrastim são os mais utilizados com finalidade profilática em pacientes submetidos a quimioterapia com alto risco de NF (>20%). Por outro lado, para protocolos de risco baixo ou risco intermediário de NF (<20%), esses agentes não são administrados, a menos que existam fatores de risco associados ao paciente. A profilaxia primária é importante para que haja a recuperação adequada da contagem de granulócitos (1.000 a 1.500 células/mm<sup>3</sup>) a tempo do paciente receber o próximo ciclo de quimioterapia programada, sem atrasar o tratamento (BENNETT CL, et al., 2013).

Os pacientes em uso do G-CSF podem apresentar febre, mal-estar, cansaço, náusea, alterações nas plaquetas e nas dosagens de enzimas hepáticas, além de reações cutâneas. Adicionalmente, dor óssea e muscular são as reações adversas mais prevalentes entre os pacientes e ocorrem nos primeiros dias de aplicação do G-CSF. A dor óssea acomete de 10 a 30% dos pacientes, diminuindo a adesão ao tratamento. Os pacientes também podem apresentar sangramentos na gengiva, nariz e através da urina, além de manchas roxas e avermelhadas pelo corpo, devido a redução da contagem de plaquetas, já que a medicação atua desequilibrando a hematopoiese, favorecendo a maturação das células progenitoras em neutrófilos e, conseqüentemente, reduzindo a produção de plaquetas (BENNETT CL, et al., 2013). Considerando os efeitos adversos, é muito importante avaliar o risco-benefício da terapia.

Novas alternativas terapêuticas vêm sendo desenvolvidas para o tratamento/profilaxia da NF. O mercado de biossimilares do Filgrastim vem aumentando ao longo do tempo devido à alta demanda e a possibilidade de redução de custos (BLAYNEY DW, et al., 2022; COBB PW, et al., 2020). Em 2015, o FDA aprovou o primeiro biossimilar do filgrastim (filgrastim-sndz) e em 2018 o segundo (filgrastim-aafi). No Brasil, a aprovação pela ANVISA do primeiro biossimilar para filgratima e pegfilgratima ocorreu em 2015 e 2020, respectivamente. Segundo Bachu RD, et al. (2022), nos Estados Unidos, a economia varia de 17,3% a 34% com o uso de biossimilares de filgrastima e de 33 a 37% com biossimilares de pegfilgratima (BACHU RD, et al., 2022). Entretanto, os medicamentos mais amplamente utilizados ainda são os de referência (LISBOA LCC, et al., 2022).

Os biossimilares são medicamentos biológicos desenvolvidos para serem altamente semelhante em termos de qualidade, segurança e eficácia, ao produto biológico inovador, ou de referência. Apesar do alto nível de similaridade entre o medicamento biológico original e o biossimilar, a complexidade inerente a síntese de proteínas por uma célula animal faz com que estes não sejam idênticos, como o que ocorre com os medicamentos genéricos, obtidos por síntese química. Sendo assim, no caso de utilização de um biossimilar, devem ser mantidos os cuidados de monitoramento e detecção precoce de reações adversas. O farmacêutico clínico e o serviço de farmacovigilância são essenciais neste processo (BACHU RD, et al., 2022).

Os esquemas terapêuticos para profilaxia ou tratamento da NF com filgrastim ou pegfilgrastim são semelhantes. O Filgrastim deve ser administrado na dose de 5 µg/kg diariamente por via subcutânea até que a contagem de neutrófilos retorne a níveis próximos do normal (BENNETT CL, et al., 2013). O tempo necessário para profilaxia pode variar de 5 a 10 dias, devendo ser iniciado dentro de 24 a 72 horas após o término da quimioterapia (LISBOA LCC, et al., 2022). De acordo com o NCCN, 2021, os pacientes que usam filgrastim para o tratamento clínico da NF por 1 a 2 dias podem sofrer o impacto das reações adversas ao medicamento, sem obter o benefício terapêutico. O Pegfilgrastim é administrado em dose única de 6 mg por via subcutânea 24 horas após o término de cada ciclo de quimioterapia (BENNETT CL, et al., 2013, LISBOA LCC, et al., 2022). A conjugação de filgrastima com PEG (polietilenoglicol) retarda o clearance renal da filgrastima e a meia-vida é aumentada de 3,5 horas para 15 a 80 horas, permitindo maior comodidade posológica.

Apesar de não ser o enfoque desta revisão, é importante citar que o adequado manejo da NF inclui o emprego de antibioticoterapia. As diretrizes internacionais preconizam o início da antibioticoterapia empírica em até uma hora após a procura do estabelecimento de saúde com os sintomas de NF. Após o diagnóstico de NF, deve-se proceder a coleta de amostras para cultura, para evidenciar a possível presença de infecção associada e, em seguida iniciar tratamento com antibiótico de amplo espectro. Pacientes com baixo risco de complicações decorrentes da NF, geralmente podem ser tratados ambulatorialmente com antibióticos orais, porém, pacientes com alto risco, devem ser hospitalizados para tratamento por via intravenosa (KLASTERSKY K, et al., 2016).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A NF é uma emergência oncológica e pode ser um fator limitante para a continuidade do tratamento oncológico com quimioterapia sistêmica, resultando em morbidade, mortalidade e custos elevados. O sucesso no tratamento da NF depende da avaliação imediata do risco e do tratamento com antibióticos empíricos de amplo espectro. Existem diversos instrumentos de estratificação de risco de complicações decorrentes de NF. Adicionalmente, as diretrizes nacionais e internacionais apontam fatores de risco para o desenvolvimento da NF que incluem fatores relacionados ao paciente, a doença e ao protocolo quimioterápico. O conhecimento dos fatores de risco relacionados a NF permite avaliar a necessidade de realizar a profilaxia com G-CSF, promovendo redução da incidência, da duração e dos desfechos negativos associados a neutropenia. Além disso, a adequada profilaxia e manejo da NF acarreta aumento da qualidade da assistência ao paciente oncológico e redução dos custos para os sistemas de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. AAPRO MS, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European journal of cancer*, 2011; 47(1): 8-32.
2. BA Y, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges: Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association Committee of Clinical Chemotherapy, China Anti-Cancer Association. *Cancer Biology & Medicine*, 2020; 17(4): 896-909.
3. BACHU RD, et al. Oncology biosimilars: New developments and future directions. *Cancer Reports*, 2022; 5(11): e1720.
4. BENNETT CL, et al. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *New England Journal of Medicine*, 2013; 368(12): 1131-1139.
5. BLAYNEY DW, et al. Efficacy of Plinabulin vs Pegfilgrastim for Prevention of Docetaxel-Induced Neutropenia in Patients With Solid Tumors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 2022; 5(1): e2145446.
6. COBB PW, et al. A comparison of eflapegrastim to pegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia in patients with early-stage breast cancer undergoing cytotoxic chemotherapy (RECOVER): A Phase 3 study. *Cancer Medicine*, 2020; 9(17): 6234-6243.
7. CRAWFORD J, et al. Myeloid Growth Factors, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*, 2017; 15(12): 1520-1541.
8. DAVIS K e WILSON S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Ped Child Health*, 2020; 30(3): 93-97.
9. DARMON M, et al. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive care medicine*, 2002; 28(12): 1775-1780.
10. DE NAUROIS J, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*, 2010; 21(SUPPL. 5): 252-256.
11. DULISSE B, et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *Journal of medical economics*. 2013; 16(6): 720-735.
12. EDELSBERG J, et al. Prophylaxis of febrile neutropenia with colony-stimulating factors: the first 25 years. *Current medical research and opinion*, 2019; 36(3): 483-495.
13. ESCRIHUELA-VIDAL F, et al. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Revista Española de Quimioterapia*, 2019; 32(Suppl 2): 55-58.

14. FERREIRA JN, et al. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2017; 70(6): 1301-1308.
15. FLOWERS CR, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology*, 2013; 31(6): 794-810.
16. GONZÁLEZ-BARCA E, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 1999; 18(8): 539-544.
17. KLASTERSKY J, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 2000; 18(16): 3038-3051.
18. KAUSHANSKY K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *The New England journal of medicine*, 2006; 354(19): 2034-2045.
19. KLASTERSKY J e PAESMANS M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*, 2013; 21(5): 1487-1495.
20. KLASTERSKY J, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*, 2016; 27(suppl 5): v111-v118.
21. KUDERER NM, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*, 2006; 106(10): 2258-2266.
22. LEE MW, et al. Efficacy of cisplatin combined with topotecan in patients with advanced or recurrent ovarian cancer as second- or higher-line palliative chemotherapy. *Medicine*, 2020; 99(17): e19931.
23. LIMBERGER LM e BONFIM FILHO JA. Febrile neutropenia in cancer patients: a literature review. *Research, Society and Development*, 2023; 12(2): e27812240347.
24. LISBOA LCC, et al. O uso do Filgrastim como profilaxia para a neutropenia febril induzida pela quimioterapia: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2022; 19: e10944.
25. LYMAN GH, et al. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2014; 90(3): 190-199.
26. MALIK I, et al. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *The Journal of infection*, 2001; 42(2): 120-125.
27. MAZZARO RT, et al. Management of chemotherapy-induced febrile neutropenia and use of granulocyte colony-stimulating factor in patients with soft tissue or bone sarcoma. *J of onco pharmacy practice*, 2022.
28. ONO Y, et al. Can MASCC and CISNE scores predict delays of lung cancer chemotherapy after febrile neutropenia? *Thoracic Cancer*, 2022; 13(24): 3504-3509.
29. PAESMANS M, et al. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter?. *Supportive care in cancer*, 2011; 19(7): 1001-1008.
30. PATHAK R, et al. Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. *Supp cancer*, 2015; 23(3): 615-617.
31. RABAGLIATI BR, et al. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Revista chilena de infectología*, 2009; 26(2): 106-113.
32. SALAKO O, et al. Chemotherapy induced neutropenia and febrile neutropenia among breast cancer patients in a tertiary hospital in Nigeria. *E cancer medical science*, 2021; 15: 1188.
33. SMITH TJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 2015; 33(28): 3199-3212.
34. TALCOTT JA, et al. The Medical Course of Cancer Patients With Fever and Neutropenia: Clinical Identification of a Low-Risk Subgroup at Presentation. *Archives of internal medicine*, 1988; 148(12): 2561-2568.
35. TAPLITZ RA, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology*, 2018; 36(14): 1443-1453.
36. UYS A, et al. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Supportive care in cancer*, 2004; 12(8): 555-560.
37. ZIMMER AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *Journal of oncology practice*. 2019; 15(1): 19-24.
38. WHITE L e YBARRA M. Neutropenic Fever. *Emergency medicine clinics of North America*, 2014; 32(3): 549-561.