

Dinâmica da imunidade inata em pacientes onco-hematológicos com neutropenia induzida por quimioterapia

Hershiley Oliveira Jácome, Faculdade Metropolitana de Manaus (FAMETRO);
hershiley.oliveira20@gmail.com;

Alexander Leonardo Silva-Junior; Hemocentro UNICAMP; alexlsj@unicamp.br;

1. Introdução

Pacientes com neoplasias hematológicas estão entre os mais susceptíveis a desenvolver infecções sistêmicas, principalmente durante ou após quimioterapia intensiva. Dentre as complicações infecciosas de maior gravidade nesse grupo, destaca-se a neutropenia febril (NF)^{1,2}. Essa condição, é caracterizada pela presença de febre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ sustentada por mais de uma hora, associada a neutropenia profunda e contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm³, sendo potencialmente grave ao atingir níveis críticos abaixo de 500 células/mm³ resultando em disfunção grave da imunidade inata inicial^{3,4}.

A infiltração da medula óssea por precursores imaturos interfere diretamente na hematopoiese normal, reduzindo drasticamente a produção de neutrófilos funcionais^{5,6}. Embora o risco infeccioso tenha sido atribuído a imunossupressão associada a doença, essa condição é agravada pelo uso de esquemas quimioterápicos⁷. A quimioterapia embora essencial na erradicação de células oncóticas, leva a redução drástica não apenas do número de neutrófilos, mas também na funcionalidade de outras células remanescentes como monócitos, células dendríticas e outros componentes do sistema imune, além de causar danos às barreiras físicas e mucosas especialmente no trato gastrointestinal⁸.

As bacteremias representam amplamente uma das principais complicações infecciosas durante a neutropenia, e uma das causas significativas de morte nesse cenário⁹. Apesar da etiologia inicial da infecção ser desconhecida, a febre muitas vezes é o único marcador clínico de infecção ativa³. Neutrófilos expostos a quimioterapia sofrem alterações fenotípicas e funcionais significativas, além de prejuízos em processos essenciais, como fagocitose e produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Diante disso, o sistema imune inato torna-se incapaz de montar uma resposta inflamatória eficaz, comprometendo mecanismos como ativação do sistema complemento e a liberação de citocinas pró-inflamatórias^{4,10}.

A NF em pacientes com leucemias agudas representa uma condição de alto risco, sendo de causas multifatoriais¹⁰. Apesar dos avanços nas estratégias de profilaxia, a NF continua a representar um desafio significativo no manejo desses pacientes¹⁰. Dada a gravidade clínica, seu prognóstico depende diretamente da rapidez da intervenção terapêutica, da identificação precoce do foco infeccioso e da capacidade de suporte intensivo⁵. Entretanto, pouco se sabe quanto à dinâmica da imunidade inata nessas condições, visto que há maior risco de desenvolver complicações mais graves e consequentemente levar a óbito.

2. Material e Métodos

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura com buscas nas bases de dados PubMed, SciELO, BVS, LILACS, Nature e Web of Science com foco em estudos dos últimos 10 anos em língua portuguesa e inglesa, que abordassem aspectos funcionais da imunidade inata em pacientes com neutropenia induzida por quimioterapia. Os estudos foram organizados e processados de acordo com os critérios de elegibilidade. Como critério de inclusão, foram selecionados artigos originais publicados entre 2015 e 2025. Foram excluídos artigos de

revisão, duplicatas, abaixo do período estipulado e artigos com foco em outras patologias. O processamento e a análise dos dados foram realizados utilizando o Microsoft Excel v.16.0. Foram utilizados os seguintes descritores, em português: “Neutropenia Febril”, “Quimioterapia”, “Neoplasias hematológicas”, “Imunidade inata”, bem como seus respectivos descritores em inglês. Dos 70 trabalhos encontrados, 17 foram selecionados após análise, incluindo ensaios clínicos e artigos originais por atenderem aos critérios metodológicos.

3. Resultados e Discussão

Os achados demonstraram que cerca de 80% dos pacientes submetidos a quimioterapia, desenvolvem neutropenia severa. Os dados indicaram que entre os pacientes com neoplasias hematológicas, a NF é mais comum naqueles com LMA durante o primeiro ciclo da quimioterapia¹¹. Esses achados são justificados por neutropenia prolongada por (> 7 dias) e contagem absoluta de neutrófilos inferior a <500 células/mm³, predispondo ao maior risco em desenvolver infecção bacteriana e fúngica nesses casos⁸. Foi observado que em apenas 20% a 30% dos episódios febris, uma causa infecciosa é identificada mesmo com investigação^{2,9}. Paralelamente os regimes quimioterápicos de longo espectro além de prolongar a duração da neutropenia, promove supressão significativa das atividades dos neutrófilos na qual quimiotaxia, fagocitose, expressão de TLR2 e TLR4, produção de armadilhas extracelular de neutrófilos NETs e EROs, encontra-se prejudicada⁶. Observou-se ainda, que outros componentes celulares e moleculares do sistema imunológico também são afetados, sendo observado um desequilíbrio na produção de citocinas pró-inflamatórias como, IL-1 β , TNF- α e IL-6, implicando em falhas na sinalização e recrutamento celular para locais de infecção, bem como ativação inflamatória exacerbada^{12,13}.

Componente da Imunidade Inata	Alterações Observadas	Consequências Clínicas	Refs
Neutrófilos	↓ CAN < 500 cél./mm ³ ; ↓ Fagocitose; ↓ Produção de EROs; ↓ Expressão de PRRs, principalmente TLRs.	• Incapacidade de conter infecção; • Falha na resposta inflamatória inicial.	(3,4,6)
Monócitos e Células Dendríticas	↓ Ativação e apresentação antigênica; ↓ Produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α .	• Prejuízo na coordenação com a imunidade adaptativa; • Maior risco de sepse.	(5,12,13)
Células NK	↓ Citotoxicidade; ↓ Liberação de IFN- γ .	• Menor controle de infecções virais e células infectadas.	(14,15)
Citocinas inflamatórias	↓ IL-6; ↓ IL-1 β ; ↓ TNF- α .	• Resposta imune ineficaz; • Atraso no recrutamento celular.	(12,13,14)
Sistema complemento	↓ Ativação das vias clássica e alternativa.	• Redução na opsonização e lise de patógenos	(16,17)
Barreiras epiteliais (mucosa intestinal)	↑ Lesão epitelial e mucosite induzida por quimioterapia	• Translocação bacteriana e fungos, causando bacteremia/sepse	(6,9)
Microbiota intestinal	Disbiose associada ao uso de antibióticos de amplo espectro	• Colonização por patógenos resistentes (<i>P. aeruginosa</i> ,	(6,9)

		<i>K. pneumoniae</i> , <i>Cândida</i> spp.)	
--	--	---	--

CAN: contagem absoluta de neutrófilos; EROS: espécies reativas de oxigênio; PRRs: receptor de reconhecimento de padrão; TLRs: receptores Toll-like; IL-1 β : interleucina 1 beta; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IFN- γ : interferon gama; IL-6: interleucina 6.

O perfil celular também demonstrou que monócitos e células dendríticas exibem um perfil de ativação prejudicado¹⁴. É importante ressaltar que a disfunção implica em falha na expressão de citocinas pró-inflamatórias, redução da capacidade de apresentar antígenos, ativação do sistema imune adaptativo e risco aumentado de evolução para sepse¹⁵.

Adicionalmente dentre os efeitos do tratamento, foi observado que células NK apresentam queda na citotoxicidade e produção reduzida de IFN- γ , limitando o controle de infecções virais e a vigilância contra células tumorais residuais⁵. Esse comprometimento favorece o desenvolvimento, em graus variáveis de mucosite gastrointestinal durante a quimioterapia, que posteriormente favorece a translocação de microrganismos oportunistas do lúmen intestinal para a corrente sanguínea⁹. Dentre eles, microrganismos Gram-negativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cândida* spp., *E. coli* comumente foram encontrados em quadros infecciosos e associados a maior risco de mortalidade⁸.

Esse impacto na dinâmica imunológica é, em conjunto com outros sistemas, o eixo central de muitas complicações adversas observadas nos pacientes oncológicos durante o tratamento. Estudos mostraram níveis reduzidos de proteínas do sistema complemento, como a C3 e C4, afetando as vias alternativa e clássica, respectivamente¹⁶. Em relevância, essas falhas na ativação implicam diretamente na opsonização de patógenos, redução da lise e atividade quimiotática celular, além disso esse mecanismo tende apenas a agravar mais ainda o quadro e contribuir para uma inflamação derivada de uma lesão tecidual^{14,16,17}.

Embora nossa revisão tenha abordado eixos principais dentro do contexto da resposta imunológica comprometida no pós-quimioterapia, a literatura ainda é escassa quanto a: 1) desfechos clínicos favoráveis e desfavoráveis; 2) dinâmica fisiopatológica e qualidade de vida nos pacientes neutropênicos. Estudos de amplo espectro, como é o caso da biologia de sistemas e ômicas salientam a importância de avaliar diferentes vias biológicas capazes de compreender fatores contribuintes e impactantes neste contexto, para assim, trazer contribuições quanto a adequação de tratamento e até biomarcadores de acompanhamento clínico-laboratorial.

4. Conclusões

A dinâmica da imunidade inata em pacientes onco-hematológicos com neutropenia febril, representa um colapso funcional que ultrapassa a simples condição de queda na contagem de neutrófilos. Além das alterações quantitativas, a quimioterapia desencadeia alterações bioquímicas e funcionais em outros sistemas essenciais além da imunidade inata. É o caso dos danos às barreiras de mucosas, capazes de alterar a microbiota. Esse desequilíbrio contribui de forma ampla e significativa para infecções sistêmicas generalizadas, processos inflamatórios desregulados, falências de órgãos e desfechos mais graves.

Desenvolver esta compreensão aprofundada na dinâmica da imunidade inata pode fornecer novos biomarcadores de risco, e abrir caminhos para intervenções terapêuticas mais eficazes, contribuindo para redução da morbimortalidade associada à neutropenia febril nos pacientes com neoplasias hematológicas.

Palavras-Chave: Neutropenia Febril; Quimioterapia; Neoplasias hematológicas; Imunidade inata.

5. Referencias

1. Erbaş İC, Güzin AÇ, Alataş ŞÖ, Asrak HK, Akansu İ, Akyol Ş, et al. Etiology and Factors Affecting Severe Complications and Mortality of Febrile Neutropenia in Children with Acute Leukemia. *Turkish Journal of Hematology*. 2023;40(3):143–53.
2. Pal K V., Othus M, Ali Z, Russell K, Shaw C, Percival MEM, et al. Identification of factors predicting low-risk febrile neutropenia admissions in adults with acute myeloid leukemia. *Blood Adv* [Internet]. 2024;8(24):6161–70. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014291>
3. Rajendranath R, Balasubramaniyum VKK, Vijayakumar V, Ganesan P, Tenali GS. Factors predicting outcome in high risk febrile neutropenia in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia: A prospective, observational study from South India. *Indian J Cancer*. 2015;51(4):481–6.
4. Söderman M, Rhedin S, Tolfvenstam T, Rotzén-Östlund M, Albert J, Broliden K, et al. Frequent respiratory viral infections in children with febrile neutropenia - A prospective follow-up study. *PLoS One*. 2016;11(6):1–13.
5. Nucci M, Arrais-Rodrigues C, Bergamasco MD, Garnica M, Gloria ABF, Guarana M, et al. Management of febrile neutropenia: consensus of the Brazilian Association of Hematology, Blood Transfusion and Cell Therapy - ABHH. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024;46:S346–61.
6. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile neutropenia in acute leukemia. *Epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;11(1):1–19.
7. Scheler M, Lehrnbecher T, Groll AH, Volland R, Laws HJ, Ammann RA, et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection* [Internet]. 2020;48(4):607–18. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01462-z>
8. Rajme-López S, Tello-Mercado AC, Ortiz-Brizuela E, Martínez-Guerra BA, Tamez-Torres KM, Román-Montes CM, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Febrile Neutropenia During Induction Chemotherapy in Adults With Acute Leukemia. *Cancer Rep*. 2024;7(8):1–9.
9. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence* [Internet]. 2016;7(3):280–97. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821>
10. Hwang S, Kwon KT, Kim Y, Bae S, Chang HH, Kim SW, et al. Usefulness analysis of the 2018 ASCO/IDSA guideline for outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88207-6>
11. Lakshmaiah KC, Malabagi AS, Shetty R, Sinha M, Jayashree RS. Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients. *J Lab Physicians*. 2015;7(02):116–20.
12. Megan L Uhelski1, Yan Li, Miriam M. Fonseca, E. Alfonso Romero-Snadoval PMD. Role of innate immunity in chemotherapy induced peripheral neuropath. *HHS Public Access*. 2021;755(3):135941.
13. Serra-Campos AO, Martins CSM, Badin RC, Manaças LRA. Neutropenia febril induzida por quimioterapia: fatores de risco, profilaxia e manejo com filgrastim no paciente oncológico. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2023;23(10):e14375.
14. Perzoli A, Koedijk JB, Zwaan CM, Heidenreich O. Targeting the innate immune system in pediatric and adult AML. *Leukemia* [Internet]. 2024;38(6):1191–201. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-024-02217-7>
15. Small S, Numan Y, Platanias LC. Innate immune mechanisms and immunotherapy of myeloid malignancies. *Biomedicines*. 2021;9(11):1–18.

16. Keizer MP, Kamp AM, Aarts C, Geisler J, Caron HN, van De Wetering MD, et al. The high prevalence of functional complement defects induced by chemotherapy. *Front Immunol.* 2016;7(OCT):1–14.
17. Lenkiewicz A, Bujko K, Brzezniakiewicz-Janus K, Xu B, Ratajczak MZ. The complement cascade as a mediator of human malignant hematopoietic cell trafficking. *Front Immunol.* 2019;10(JUN):1–9.