

NEUTROPENIA FEBRIL

**Mariana Pinto Pereira
Ana Carolina Kessler
Denise Rovinski
Mário Sérgio Fernandes**

UNITERMOS

NEUTROPENIA; NEUTROPENIA/etiologia; NEUTROPENIA/diagnóstico; NEUTROPENIA/quimioterapia; FEBRE; MEDIÇÃO DE RISCO.

KEYWORDS

NEUTROPENIA; NEUTROPENIA/etiology; NEUTROPENIA/diagnosis; NEUTROPENIA/drug therapy; FEVER; RISK ASSESSMENT.

SUMÁRIO

A Neutropenia Febril (NF) deve ser considerada uma emergência médica, cujo diagnóstico precoce e tratamento antimicrobiano empírico são fundamentais para o bom desfecho dos casos. Este trabalho serve como um guia para acadêmicos e médicos, no qual abordaremos diagnóstico, estratificação de risco e terapias antimicrobianas da Neutropenia Febril.

SUMMARY

Febrile Neutropenia (FN) should be considered a medical emergency in which an early diagnoses and empiric antibiotic therapy are essential for a successful outcome. This paper serves as a guide for medical students and physicians, in which we will report diagnoses, risk stratification and antimicrobial therapies.

INTRODUÇÃO

A neutropenia é uma manifestação comum de defeitos da medula óssea associados com a redução de eritrócitos e plaquetas, tendo como possíveis causas a anemia aplásica, leucemia, mielodisplasia, anemia megaloblástica e tratamentos quimioterápicos, dentre outras.

Estima-se que 10-50% dos pacientes com tumores sólidos, e >80 % dos portadores de neoplasias hematológicas, desenvolverão febre em pelo menos um episódio de neutropenia ao longo do tratamento quimioterápico.¹ Nos últimos 40 anos, grandes esforços foram feitos no sentido de sistematizar a

prevenção e tratamento das infecções nos pacientes neutropênicos com câncer. A base de tais condutas consiste no uso empírico de antimicrobianos de amplo espectro, levando em conta os germes mais provavelmente envolvidos.

Diagnóstico/ Patogenia

Segundo os *guidelines* atuais, neutropenia é uma contagem de neutrófilos <500cél/microL ou <1.000cél/microL com previsão de queda para menos de 500cél/microL nas próximas 48h. Uma contagem <100cél/microL é considerada “neutropenia profunda” para alguns autores.^{1,4}

O paciente neutropênico recebe o diagnóstico de neutropenia febril quando sua temperatura oral for >38.3°C (medida única) ou ≥38°C por mais de 1h. Como a temperatura oral é 3 a 4 décimos maior do que axilar, podemos aceitar como limiar de febre uma temperatura axilar >37,8°C para o diagnóstico.^{1,4} Contudo, mesmo na ausência de febre, alguns pacientes neutropênicos devem ser abordados como se estivessem com neutropenia febril, desde que existam indícios clínicos de infecção (ex.: dispnéia, hipotensão arterial, hipotermia etc.), demandando o imediato início de antibioticoterapia empírica.

Pelo rastreio microbiológico, apenas 10-25% têm hemocultura positiva (bacteremia).¹ Atualmente, as bactérias mais encontradas são os *Staphylococcus coagulase-negativos*. No Brasil existe uma tendência ao predomínio de infecções por Gram-negativos (*E.coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre outras).^{1,4}

Na neutropenia prolongada (>7 dias), o risco de infecções fúngicas aumenta, inicialmente por “leveduras” da microbiota intestinal, como *Cândida sp.*, e posteriormente “bolores” inalados, como *Aspergillus* e *Fusarium*.^{1,4}

Devemos lembrar as causas não infecciosas da NF: tromboflebite, medicamentos, febre tumoral, mucosite sem infecção, entre outras.

Avaliação Inicial

História Clínica e Exame Físico

Na história clínica e o exame físico é particularmente importante o exame da pele, orofaringe, região perianal, pulmão, abdome, sítios cirúrgicos e de venóclise.^{1,4}

Avaliação Laboratorial¹

1. Pelo menos 2 *sets* de hemocultura de sítios diferentes (cada set de 20ml divididos em 1 frasco para aeróbio e outro para anaeróbico). Coletar um set de cada lúmen de cateter venoso profundo e pelo menos um *set* de veia periférica.

2. Hemograma, Uréia, Creatinina, eletrólitos, Aminotransferases e Bilirrubinas.

Exames adicionais, como raios X de tórax e culturas específicas deverão ser solicitados se houver sinais e sintomas sugestivos de infecções nesses locais.

Estratificação de Risco

Atualmente, se recomenda que o primeiro passo na abordagem do neutropênico febril seja a estratificação de risco. Esta pode ser feita por um método puramente clínico ou por um escore de risco MASCC, especificamente projetado e validado para tal.^{1,4}

Estratificação Clínica:¹

Alto Risco: QUALQUER UM dos critérios abaixo. Tais indivíduos devem ser internados no hospital para tratamento IV.

1. Expectativa de neutropenia por mais de 7 dias;
2. Disfunções orgânicas crônicas, DPOC, IRC, cirrose hepática, etc;
3. Alterações agudas da homeostase;
4. Sintomas gastrointestinais compatíveis com mucosite intensa;
5. Sinais de infecção em cateter venoso profundo;

Baixo risco: deve preencher TODOS os requisitos listados abaixo. Tais indivíduos podem ser manejados com tratamento VO ou IV.

1. Expectativa de neutropenia inferior a 7 dias;
2. Ausência de todos os critérios listados no Alto Risco.

Tabela 1 - Estratificação Pelo Escore MASCC:^{1,3}

Característica	Pontos
Assintomático	5
Intensidade dos sintomas	
Sintomas leves	5
Sintomas moderados ou graves	3
Ausência de hipotensão	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Portador de tumor sólido ou ausência de infecção fúngica	4
Ausência de desidratação	3
Não hospitalizado ao aparecimento da febre	3
Idade menor que 60 anos	2

Risco é definido pela somatória dos pontos: ≥ 21 = baixo risco; < 21 = alto risco.

Tratamento Antimicrobiano Empírico

Esquema Terapêutico Inicial:

O esquema terapêutico inicial deve sempre prover **cobertura antipseudomonas**. Apesar da semelhante eficácia entre monoterapia e tratamento com agentes combinados, a última opção é preferível em casos de instabilidade clínica inicial, em infecções complexas (pneumonia, infecções perirretais, pielonefrite, enterocolite, celulite extensa), infecções polimicrobianas e em instituições onde germes multirresistentes são

encontrados com freqüência.³ A antibioticoterapia oral é segura e eficaz para o tratamento dos pacientes de baixo risco.¹⁻³ Atualmente, cefepime, carbapenêmicos (imipenem e meropenem), piperacilina-tazobactam e ceftazidime podem ser usados com segurança na terapia empírica da NF.^{1,2} O uso da ceftazidime vem sendo desencorajado devido à crescente incidência de germes multirresistentes, além da modesta atividade do mesmo contra determinados patógenos Gram-positivos (*Streptococcus viridans* e enterococos) e Gram-negativos produtores de betalactamases.³

Embora a monoterapia seja eficaz na maioria dos casos, o uso de combinações de beta-lactâmicos ou carbapenêmicos com aminoglicosídeos devem ser considerados em infecções causadas por germes relativamente resistentes, como a *P.aeruginosa*, ou em pacientes com um alto risco de complicações.²

O uso de Vancomicina no tratamento inicial é reservado para pacientes com:¹

- Infecção clinicamente aparente e relacionada a cateter;
- Cultura positiva para germes Gram-positivos, antes da identificação do agente; e da sua sensibilidade aos antimicrobianos;
- Colonização por MRSA ou pneumococo resistente à penicilina/cefalosporina;
- Instabilidade hemodinâmica ou choque séptico.

Alguns autores preconizam o uso inicial da vancomicina também para pacientes com alto risco para infecção por estreptococos do grupo *viridans* (usuários de antibioticoprofilaxia com quinolonas e portadores de mucosite oral grave).³

Se houver suspeita de superinfecção intestinal por *Clostridium Difficile* podemos associar metronidazol ou vancomicina oral ao esquema empírico.¹

Situações que modificam o esquema terapêutico no decorrer do tratamento

Se as hemoculturas positivarem, o tratamento deve ser ajustado conforme o antibiograma. Se o foco infeccioso for identificado, deve-se manter o tempo de tratamento usual da infecção ou, alternativamente, até neutrófilos >500cél/microL. Caso contrário, o esquema empírico deve ser mantido até neutrófilos >500cél/microL, com tendência a subir, e paciente afebril por mais de 48h.¹

Se a vancomicina foi iniciada no esquema terapêutico inicial, esta deve ser retirada se nenhum Gram-positivo for isolado após 48h.¹

Persistência da Febre:

Baixo Risco

A persistência de febre após o 2º dia de tratamento em pacientes inicialmente considerados de baixo risco, obriga o médico a tratar o paciente como de alto risco, iniciando a terapia IV (ex.: trocar ciprofloxacino + amoxicilina/clavulanato VO por betalactâmico antipseudomonas IV).¹

Alto Risco

A persistência de febre nos primeiros 2-4 dias de tratamento em um paciente ESTÁVEL não indica troca do esquema empírico. O reajuste antimicrobiano só deverá ser feito se houver isolamento bacteriano e/ou diagnóstico clínico de uma infecção específica. Se o paciente estiver clinicamente INSTÁVEL, está indicado o acréscimo de cobertura contra germes multirresistentes (tanto Gram-positivos quanto Gram-negativos), além de cobertura antifúngica empírica.¹

Cobertura antifúngica

O tratamento antifúngico empírico deve ser iniciado nos pacientes que permanecem com febre (ou recidiva de febre) após 4-7 dias de tratamento antimicrobiano ou clinicamente instáveis entre o 2º e 4º dias de tratamento. A Anfotericina B de formulação não-lipossomal (0,7mg/Kg/dia) tem sido o agente de escolha em nosso meio. Apesar da alta incidência de eventos adversos, sua indicação decorre do custo elevado dos demais agentes antifúngicos (voriconazol, caspofugina e anfotericina B lipossomal).³

Fatores Hematopoiéticos Exógenos (G-CSF/GM-CSF)

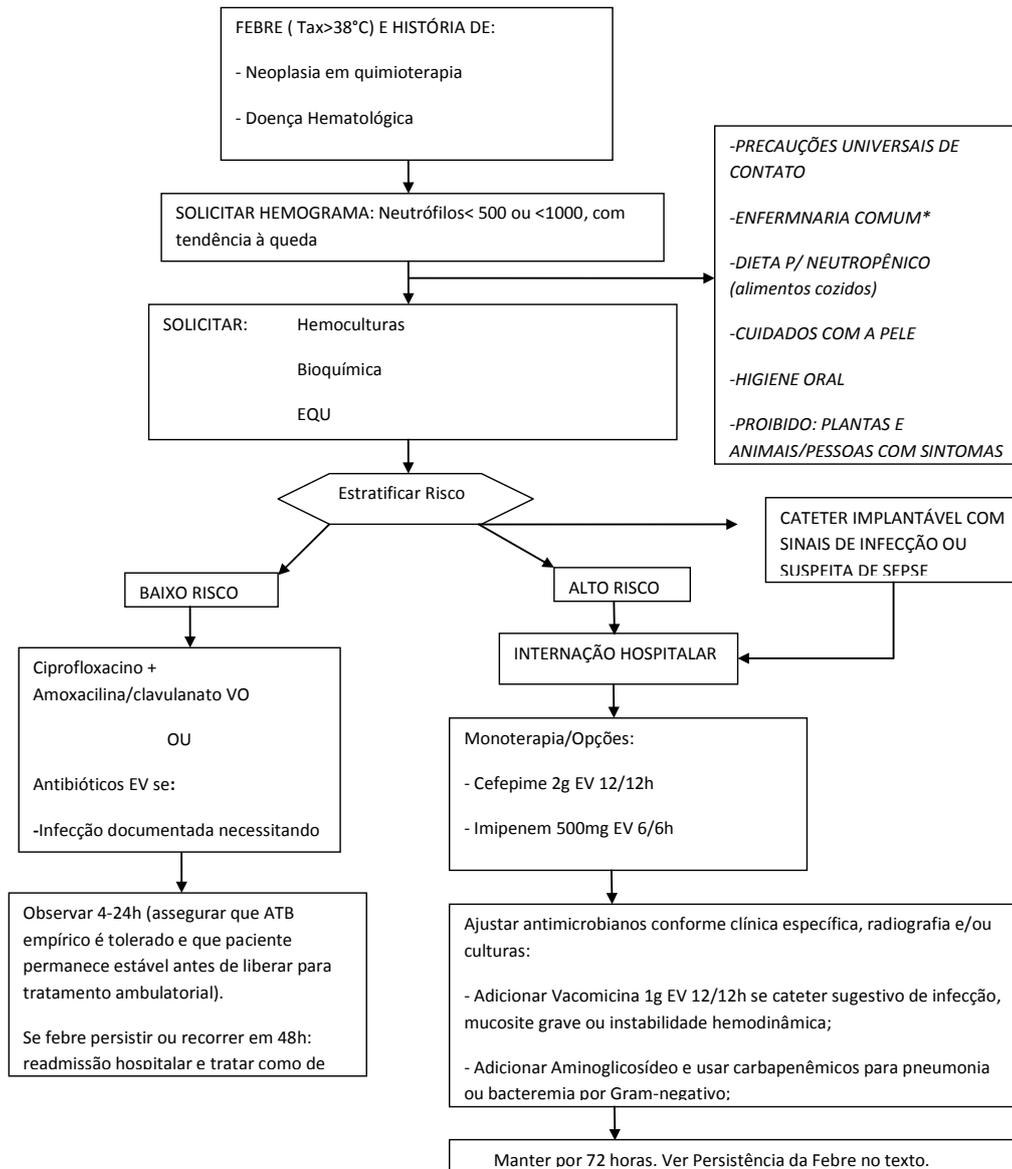
Em pacientes com neutropenia febril estabelecida, o uso de fatores estimuladores de colônia não tem qualquer respaldo científico, não exercendo impacto significativo em relação à morbimortalidade.²

CONCLUSÃO

A Neutropenia Febril é considerada uma emergência médica, uma vez que os neutrófilos são essenciais para a resposta imune primária (inata), defendendo continuamente nossas barreiras mucocutâneas.

Na NF sabemos que na grande maioria dos episódios nenhum patógeno será isolado. No entanto, como a principal causa de febre nesses indivíduos é a translocação de enterobactérias- sendo a *Pseudomonas aeruginosa* uma das mais virulentas- o esquema antimicrobiano empírico deve sempre prover cobertura antipseudomonas, atentando- se para as situações que devem levar a mudança ou amplificação do tratamento.

Figura 1 - Fluxograma do Primeiro Atendimento ao Paciente com Neutropenia Febril



Adaptado de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2011;52:56.

REFERÊNCIAS

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:56-93.
2. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, et al. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78:185-94. Epub 2010 Apr 21.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34:730-51.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on May, 2012).