

NEUTROPENIA FEBRIL: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

FEBRILE NEUTROPENIA: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH

Rebeca Carvalho Lacerda Garcia¹, Gabriela Bellaver¹, Kelly Mallmann Silva¹,
Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto^{2,3}

¹ Acadêmica de Medicina da Associação Turma Médica 2018 da Escola de
Medicina da PUCRS ² Médica Infectologista do Serviço de Oncologia do
Hospital São Lucas da PUCRS ³ Professora da Escola de Medicina da PUCRS

RESUMO

Introdução: A neutropenia febril (NF) é uma das mais graves complicações em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia. Estes casos exigem pronta avaliação diagnóstica e instituição de terapêutica adequada. A conduta frente a tal emergência ainda é muito discutida apesar dos avanços no tratamento. O objetivo do estudo foi revisar na literatura as medidas mais eficazes de manejo sintômico da NF.

Métodos: Este artigo é uma revisão bibliográfica realizada entre abril e maio de 2018 sobre neutropenia febril. Foi realizada pesquisa de artigos científicos de revisão, *guidelines* e artigos originais, dos últimos 15 anos.

Resultados: O reconhecimento imediato do paciente com NF e seu adequado tratamento com início imediato de terapia empírica, conforme o risco do paciente, são definidores de qualidade do manejo desta síndrome.

Conclusão: A avaliação inicial de todos os pacientes com NF deve ser ágil para que terapia empírica seja imediatamente iniciada.

Palavras-chave: neutropenia febril, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Febrile neutropenia (NF) is one of the most serious complications in cancer patients undergoing chemotherapy. These cases require prompt diagnostic evaluation and management. The objective of the study was to review the most effective aspects of NF syndromic management in the literature.

Methods: This article is a bibliographical review performed between April and May of 2018 on febrile neutropenia. Research was done on review articles, seminars and original articles of the last 15 years.

Results: The immediate recognition of the patient with NF and its appropriate treatment with immediate onset of empirical therapy, according to the risk of the patient, are critical and impact clinical outcomes.

Conclusion: The initial assessment of all NF patients should be agile for empirical therapy to be initiated immediately.

Keywords: febrile neutropenia, diagnostic, treatment.

INTRODUÇÃO

Apesar das novas terapias desenvolvidas para o tratamento de neoplasias, a quimioterapia citotóxica convencional ainda é a base terapêutica dos tumores sólidos e hematológicos. A quimioterapia pode suprimir o sistema hematopoiético, sendo a neutropenia uma toxicidade hematológica grave, frequentemente limitadora de dose de tratamento. Como a neutropenia reduz resposta inflamatória do hospedeiro, os pacientes estão sob risco de infecção, sendo que os pacientes infectados podem apresentar a febre

como único sintoma. Além disso, a mucosite relacionada a quimioterapia representa quebra de barreira importante, o que facilita a translocação de bactérias do trato gastrointestinal e desenvolvimento de infecções. (1)

A neutropenia é definida pela contagem absoluta de neutrófilos <1500 células/ μL , sendo considerada grave quando <500 células/ μL ou quando é esperada uma diminuição para <500 células/ μL nas próximas 48 horas. A febre é definida temperatura oral ou timpânica $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (equivalente a temperatura axilar $>37,8^{\circ}\text{C}$) ou temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sustentada por 1 hora. (2) A NF ocorre em 10-50% de todos os pacientes com neoplasias sólidas e em mais de 80% de pacientes com neoplasias hematológico. (3) Os pacientes são considerados de baixo risco para complicações quando a neutropenia é esperada por ≤ 7 dias, na ausência de comorbidades ou disfunção renal/hepática. Já pacientes com tempo estimado de neutropenia >7 dias ou com comorbidades ou disfunção renal/hepática associadas são considerados de alto risco para complicações. (2)

A detecção microbiológica do agente infeccioso em hemoculturas é dependente se o paciente fez uso ou não de antibioticoprofilaxia, sendo que bacteremia é detectada em cerca de 20% de todos os pacientes, auxiliando no direcionamento da antibioticoterapia. Entre os anos 1960-1970, os patógenos mais associados a neutropenia febril eram os gram-negativos, como a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, porém, a partir de 1980, tornaram-se mais frequentes infecções por organismos gram-positivos, como o *Staphylococcus spp.* e *Streptococcus spp.*, associados ao uso de cateter venosos de longa duração e a profilaxia com fluoroquinolonas. (4,5) Entretanto, mais recentemente, vários estudos demonstraram predominância de infecção por gram-negativos e aumento na incidência de infecções por gram-negativos resistentes à antibióticos. (4) Infecções fúngicas ou virais são esperadas especialmente em pacientes de alto risco, com neutropenia severa ou prolongada. (2) Os sítios de infecção mais acometidos são o trato gastrointestinal, pulmões e pele. (1) A mucosite

induzida pela quimioterapia no trato gastrointestinal e posterior translocação bacteriana é considerada a principal causa de infecção relacionada a NF.(5)

A prevenção e manejo adequado das síndromes febris neutropênicas é de extrema importância, já que 25 a 30% estão associadas a complicações maiores (hipotensão, lesão renal aguda, falência respiratória e cardíaca) e 11% a mortalidade.(6) O prognóstico é pior em pacientes com bacteremia documentada, com mortalidade de 18% em infecções por gram-negativos e 5% por gram-positivos.(5) O objetivo desse trabalho consiste em revisar na literatura a melhor conduta frente ao paciente neutropênico febril.

MÉTODOS

Esse artigo é uma revisão bibliográfica realizada entre abril e maio de 2018 sobre neutropenia febril. Foi realizada pesquisa de artigos científicos de revisão, guidelines e artigos originais, dos últimos 15 anos, em inglês, com acesso na íntegra ao conteúdo do artigo, nas bases de dado Pubmed.

A pesquisa foi realizada utilizando os termos cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde (deCS) desenvolvido a partir do *Medical Subject Headings* da U.S. *National Library of Medicine* (MeSH). As palavras-chave utilizadas foram “*febrile neutropenia*”, “*treatment*”.

Os critérios de inclusão para os artigos encontrados foram: publicação com no máximo 14 anos, em língua inglesa, com acesso livre ou disponível nos periódicos CAPES, que abordassem o diagnóstico e terapêutica da neutropenia febril em estudos clínicos.

RESULTADOS

O sucesso no manejo da NF depende do pronto reconhecimento e reação a uma potencial infecção. Os pacientes devem ser educados a monitorizarem seus sintomas, incluindo temperatura corporal, e procurar o serviço de emergência na presença de febre. A administração da antibioticoterapia

na primeira hora após a admissão do paciente no ambiente hospitalar está associada a menor tempo de hospitalização e redução da mortalidade. (5)

Todo paciente com febre que recebeu quimioterapia há menos de 6 semanas deve, na ausência de outra explicação alternativa, ser assumido que a febre é resultado de uma infecção. A abordagem inicial deve aumentar as chances de estabelecer critérios clínicos e microbiológicos que possam afetar a escolha de antimicrobianos e prognóstico. A avaliação inicial de todos os pacientes com NF inclui: **1)** anamnese e exame físicos completos a fim de identificar possíveis focos infecciosos; **2)** coleta de laboratoriais (hemograma completo e contagem diferencial de leucócitos; eletrólitos; creatinina; ureia; nitrogênio; lactato; função hepática); **3)** coleta de pelo menos 2 amostras de hemoculturas de diferentes locais, incluindo de cateter venoso central se presente; **4)** cultura de outros locais como urina, trato respiratório inferior, fezes ou de outros locais a critério clínico e **5)** raio X de tórax em pacientes com sinais e/ou sintomas do trato respiratório inferior. Pacientes com quadro semelhantes a influenza devem ter um *swab* nasofaringe coletado. (6)

No entanto, devemos ter em mente que 20-25% dos casos de NF deve ser atribuída a causas não infecciosas. Assim, uma investigação diagnóstica mais precisa é obrigatória tanto para chegar ao diagnóstico como para orientar o uso adequado de antibioticoterapias. Além disso, o uso correto de antibióticos é de importância primordial para reduzir o risco de surgimento de patógenos resistentes. Alguns autores defendem que a procalcitonina seja um biomarcador com melhor especificidade e sensibilidade do que a proteína C reativa para o diagnóstico e acompanhamento de infecções bacterianas graves, além de parecer correlacionar-se com a gravidade da infecção. A procalcitonina é um precursor da calcitonina produzida principalmente pelas glândulas da paratireoide em resposta a endotoxinas circulantes e citocinas inflamatórias liberadas durante infecções sistêmicas. (7)

Após avaliação inicial, os pacientes com NF devem ser classificados como de alto ou baixo risco, para isso utiliza-se o *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) score (Tabela 1). A pontuação do MASSC escore varia de 0 a 26, sendo pontuações ≥ 21 consideradas de baixo risco e < 21 de alto risco. Pacientes baixo risco podem receber terapia antibiótica via oral após observação em emergência por 4 horas. Nenhum escore de risco pode substituir o julgamento clínico, o qual inclui as características psicossociais do paciente.(6)

QUADRO 1. Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) score.

Característica	Pontos
Estado geral - Bom (assintomático) - Regular (oligossintomático) - Mal (sintomático ou moribundo)	5 3 0
Pressão sistólica > 90 mmHg	5
Ausência de DBPOC	4
Tumor sólido OU neoplasia hematológica SEM história de infecção fúngica	4
Boa hidratação (sem necessidade de hidratação EV)	3
Paciente ambulatorial no momento em que iniciou a neutropenia	3
Idade < 60 anos	2

Fonte: adaptado de Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, 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. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(14):JCO.2017.77.621. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.77.6211>.

Tratamento empírico

Pacientes de baixo risco

A antibioticoterapia oral pode ser realizada para pacientes de baixo-risco hemodinamicamente estáveis, na ausência de leucemia aguda ou falência de órgãos, pneumonia, cateter venoso de demora ou infecção grave de tecidos moles.(5)

Para paciente em tratamento ambulatorial, a terapia empírica via oral com fluoquinolona (ciproloxacina ou levofloxacina) associada amoxicilina-clavulanato (ou mais clindamicina em pacientes alérgicos a penicilina) é recomendada. No entanto, pacientes de baixo risco que não melhoram após 2-3 dias de antibioticoterapia devem ser reavaliados e deve-se considerar hospitalização.(6)

Pacientes de alto risco

Pacientes alto risco ou com escore de risco ainda não determinado devem receber antibiótico endovenoso. É recomendada monoterapia com agente beta-lactâmico antipseudomonas como cefepime, ou ainda carbapenêmicos ou piperaciclina-tazobactam. Se houver resistência bacteriana comprovada, outros antibióticos podem ser adicionados ao regime inicial. A vancomicina não é recomendada como terapia inicial padrão, deve apenas ser considerada em terapias específicas, como infecção relacionada a cateter, infecção de pele ou de tecidos moles(6)

Modificações na terapia inicial podem ser consideradas em doentes com risco de infecção por organismos resistentes, principalmente se o

paciente estiver instável ou com hemoculturas positivas para bactérias suspeitas de resistências como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), bactérias Gram-negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), e organismos produtores de carbapenemase, incluindo *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC). Nesses casos o tratamento deve ser específico de acordo com o germe: **1)** MRSA - considerar a adição precoce de vancomicina, linezolida ou, em ausência de evidência de pneumonia, daptomicina; **2)** VRE - considerar a adição precoce de linezolida ou daptomicina; **3)** ESBL – considerar o uso precoce de um carbapenêmico; e **4)** KPC – considerar o uso precoce de polimixina-colistina ou tigeciclina.(6)

Terapia específica para situações especiais

Além do tratamento padrão com antibióticos de amplo espectro, existem inúmeras situações que exigem um tratamento específico, conforme indicado no quadro 2.(5)

QUADRO 2. Terapia específica para situações especiais conforme suspeição clínica.

Situação	Conduta	Associar a antibioticoterapia empírica
Cateter venoso central	Suspeitar de infecção associada ao cateter Coletar hemoculturas do cateter e periférica	Vancomicina Remover o cateter na presença de infecção local, bacteremia apesar do tratamento adequado, infecção por micobactérias atípicas e candidemia

Pneumonia	Suspeitar de infecção por germes atípicos (<i>Legionella</i> e <i>Mycoplasma</i>)	Macrolídeos ou fluoroquinolona
Infiltrados pulmonares	Suspeitar de infecção invasiva por <i>Aspergilos</i> (avaliar através de TC) ou <i>Pneumocytis jiroveci</i>	Varoconazole ou anfotericina B Sulfametoxazol-trimetoprim
Lesões vesiculares	Suspeitar de infecção viral, coletar amostras das lesões	Aciclovir empírico e/ou Ganciclovir se suspeita de infecção por <i>Citomegalovírus</i>
Suspeita de meningite ou encefalite	Realizar punção lombar para análise líquórica antes da antibioticoterapia	Meningite bacteriana: ceftazidime associada a ampicilina/meropenem Encefalite viral: aciclovir em doses altas
Celulite	Infecção por germes colonizadores da pele	Vancomicina, Linezolida ou Daptomicina
Sepse intra-abdominal ou pélvica	Infecção por anaeróbios	Metronidazol (com exceção de pacientes em tratamento com carbapenêmicos ou piperaciclina-tazobactam).
Diarreia	Suspeitar de infecção por <i>Clostridium difficile</i>	Vancomicina ou metronidazol via oral
Candidíase	Suspeitar em pacientes com neutropenia prolongada e ausência de resposta ao tratamento após 3-7 dias	Anfotericina B ou Equinocandinas
Colite e úlceras em trato gastrointestinal	Suspeitar de infecção por <i>Citomegalovírus</i>	Ganciclovir

Fonte: adaptado de Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2016.

CONCLUSÃO

A neutropenia febril é, pois, caracterizada por neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos <1500 células/ μL) associada a febre (definida por temperatura oral ou timpânica $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ou temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ sustentada por uma hora). A avaliação inicial de todos os pacientes com NF inclui anamnese, exame físico, coleta de laboratoriais, coleta de pelo menos 2 amostras de hemoculturas de diferentes sítios, outras culturas a critério clínico e raio X de tórax em pacientes com sinais e/ou sintomas do trato respiratório inferior. Após avaliação inicial, deve ser iniciada terapia empírica imediatamente levando em conta a classificação de risco do paciente, lembrando que nenhum escore de risco pode substituir o julgamento clínico.

REFERÊNCIAS

1. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-Induced Neutropenia: Risks, Consequences, and New Directions for Its Management. *Cancer.* 2004;100(2):228–37.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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(4).
3. Bergstrom C, Nagalla S, Gupta A. Management of patients with febrile neutropenia a teachable moment. *JAMA Intern Med.* 2018;178(4):558–9.
4. Nouér SA, Nucci M, Anaissie E. Tackling antibiotic resistance in febrile neutropenia: Current challenges with and recommendations for managing infections with resistant Gram-negative organisms. *Expert Rev Hematol.* 2015;8(5):647–58.

5. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(May):v111–8.
6. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, 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. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(14):JCO.2017.77.621. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.77.6211>.
7. Bruno B, Busca A, Vallero S, Raviolo S, Mordini N, Nassi L, et al. Current use and potential role of procalcitonin in the diagnostic work up and follow up of febrile neutropenia in hematological patients. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2017;10(6):543–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2017.1326813>.