

# Sistematização do atendimento primário de pacientes com neutropenia febril: revisão de literatura

Systematic evaluation of febrile neutropenic

Sérgio A. B. Brasil<sup>1</sup>, Mauro José Costa Salles<sup>2</sup>, Camila Cohen Kaleka<sup>3</sup>, Carina Cohen<sup>3</sup>, Maria Fernanda Martinelli Trabulsi<sup>3</sup>, Nina Maria de Araújo Salomão<sup>3</sup>, Renata D'Alpino Peixoto<sup>3</sup>, Sofia Martins<sup>3</sup>

## Resumo

Os avanços no tratamento de câncer, embora tenham aumentado a sobrevida, resultaram em aumento da imunossupressão, o que torna os pacientes susceptíveis a apresentarem quadro de neutropenia febril. As infecções são geralmente assintomáticas, de evolução rápida e muitas vezes fatais sendo essencial o diagnóstico e tratamento antibiótico precoce em pacientes neutropênicos febris. O objetivo deste estudo é revisar as recentes publicações sobre pacientes com neutropenia febril, a fim de determinar o melhor e mais rápido método diagnóstico e terapêutico.

**Descritores:** Neutropenia/diagnóstico, Neutropenia/terapia, Febre

## Abstract

*The advance in the management of patients with cancer has increased their survival. Thus rising the severity of immunodepression which result in a population susceptible to evolve to febrile neutropenia. Because of the asymptomatic infections*

*that has fast evolution and often become fatal, it is essential an early diagnose and precocious antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. The objective of this study is to review the recent publications about the febrile neutropenic to determine the best and faster way of diagnose and therapy.*

**Keywords:** Neutropenia/diagnosis, Neutropenia/therapy, Fever

## Introdução

Na última década, o prognóstico de muitos pacientes com doenças oncológicas e hematológicas malignas teve significativa melhora devido a novos quimioterápicos, transplantes de medula óssea e indicação de esquemas terapêuticos mais agressivos.<sup>1,2</sup> Tal fato resultou em um aumento importante nas taxas de cura, mas causou um aumento no número de pacientes com neutropenia e infecções graves.<sup>1,2</sup> Dessa forma, a importância de estudos em pacientes com neutropenia febril justifica-se por ser um problema crescente e potencialmente fatal.

Estima-se que 30% dos pacientes sob tratamento quimioterápico para tumores sólidos e 85% sob tratamento quimioterápico para leucemia desenvolvem infecções ao longo do tratamento<sup>1</sup> e que 48 a 60% dos pacientes neutropênicos sofrem infecção oculta ou manifesta, porcentagem esta que chega a 100% se a neutropenia durar mais do que cinco semanas.<sup>3</sup>

O diagnóstico de infecção em pacientes neutropênicos febris é difícil. Muitas vezes o único sinal ou sintoma é a febre e, em apenas 50% dos casos, é possível identificar o patógeno responsável pela infecção.<sup>1,3</sup>

## Definição

A neutropenia é definida como: leve se o número de neutrófilos estiver entre 1500-1000 /mm<sup>3</sup>; mode-

<sup>1</sup>Médico - Segundo assistente da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Santa Casa de São Paulo e médico segundo assistente do Serviço de Emergência da Santa Casa de São Paulo.

<sup>2</sup>Coordenador da Clínica de Infectologia do Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo. Professor Assistente da Disciplina de Infectologia da Santa Casa de São Paulo

<sup>3</sup>Acadêmica do sexto ano de graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) Serviço de Emergência em Clínica Médica.

Correspondência: Camila Cohen Kaleka. Rua Goitacás, 71 apto. 152 CEP: 01232-020 – Higienópolis. São Paulo – SP. Telefone: 3825 0572 / Celular: 9166 4666

E-mail: camilacohen@kaleka.com.br

rada se entre 1000-500/mm<sup>3</sup>; grave se inferior a 500/mm<sup>3</sup> e muito grave quando o número de neutrófilos estiver inferior a 100 /mm<sup>3</sup>. São estes dois últimos grupos que devem receber cuidados intensivos.<sup>4,5</sup>

Segundo as diretrizes espanholas, febre é a temperatura axilar maior ou igual a 38° C em uma única aferição ou maior ou igual a 37,8° C em duas aferições consecutivas com intervalo de 6 horas.<sup>6</sup> Porém, de acordo com as diretrizes norte-americanas considera-se febre quando em uma única medida da temperatura oral for maior ou igual a 38,3° C ou quando a temperatura oral for maior que 38° C por uma hora ou mais.<sup>4</sup>

## Epidemiologia

Até meados da década de 80, as infecções bacterianas eram causadas predominantemente por Gram-negativos. A partir de então, a proporção dessas infecções começou a mudar progressivamente, tornando-se as bactérias Gram-positivas as responsáveis pela maior parte das infecções nos neutropênicos<sup>3,4,6,7,8,9</sup>. Três são as razões importantes para as modificações desse padrão: 1) o uso de antineoplásico mais agressivo associado com mucosite oral grave, isto é, mais dano às barreiras mucosas e, por conseqüência, o aumento de risco de infecção por bactérias Gram-positivas da flora oral; 2) a utilização mais freqüente de cateteres intravenosos, resultando em número crescente de infecções por *Staphylococcus*;<sup>7,8</sup> e 3) profilaxia antibacteriana com Fluorquinolonas, especialmente quando usadas em combinação com bloqueadores H<sub>2</sub> e outros antiácidos, propiciando um aumento da colonização do esôfago e do estômago pela flora oral de *Streptococcus*.<sup>7,8</sup>

Há indícios de que a etiologia dos patógenos causadores de infecção está mudando novamente. Observa-se novo aumento na proporção de bacteremias por Gram-negativos, porém não está claro se este aumento de Gram-negativos está associado com a diminuição da profilaxia ou com o aumento da resistência as quinolonas.

Atualmente, entre os patógenos mais freqüentes encontram-se bactérias Gram-positivas como *Streptococcus* do grupo viridans e *Staphylococcus* coagulase negativos (ECN), sendo os *Staphylococcus aureus* e ECNs os agentes mais relacionados às infecções associadas a cateteres<sup>8</sup>; bactérias Gram-negativas como *E.coli*, *Klebsiella* spp e *Pseudomonas aeruginosa*<sup>3</sup>; anaeróbios como *Clostridium difficile* e *Bacteroides* spp; e as infecções fúngicas causadas por *Candida* spp e *Aspergillus* spp, são associadas com maior mortalidade quando comparada com alguns dos agentes bacterianos mais freqüentes.<sup>3</sup>

## Avaliação clínica

No paciente neutropênico febril a avaliação inicial consiste em história detalhada da evolução da doença, revisão de todos os sistemas, e enfoque nos aspectos epidemiológicos tais como hospitalização prévia, colonização anterior por microorganismos resistentes eD ou fungos, episódios anteriores de neutropenia e febre, quimioterapia utilizada e exposição a patógenos. Se, na admissão, o paciente não possuir resultado de hemograma para confirmação de neutropenia ou, existir previsão de demora de mais de trinta minutos na obtenção do resultado, o paciente deve ser considerado neutropênico caso esteja entre o décimo e o vigésimo dia após a administração da quimioterapia.<sup>5</sup>

O exame físico deve ser minucioso, pois o quadro é pobre nesses pacientes em conseqüência da marcante diminuição da resposta inflamatória. A presença de febre, dor e eritema devem sempre ser valorizados e especial atenção deve ser dispensada aos locais mais freqüentes de infecção como pele, cavidade oral, pulmões, local de inserção de cateter, fundo de olho, períneo e região perianal, devem ser examinados rotineiramente.<sup>5,10</sup>

Antes de iniciar a antibioticoterapia, exames complementares devem ser solicitados, e a coleta de hemocultura é fundamental para possibilitar a identificação do agente etiológico e deve ser feita em dois acessos venosos periféricos ou, na presença de cateter, deve-se obter 15ml de sangue de cada via do cateter e mais uma amostra de um acesso venoso periférico antes da administração de antibióticos.<sup>8</sup> Outras culturas podem ser solicitadas caso exista suspeita de infecção em algum outro local como urina e fezes.

Exames de imagem devem ser solicitados na avaliação inicial. A radiografia convencional de tórax, frente e perfil, é um exame subsidiário rápido, de baixo custo relativo e geralmente disponível, porém é de pouca sensibilidade para detectar infiltrados pulmonares em uma fase mais precoce da infecção pulmonar nesses pacientes. Comparativamente, a tomografia computadorizada de tórax ajuda a identificar lesões, que podem sugerir, entre outros diagnósticos, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, *Micobacterium tuberculosis* ou *Aspergillus* spp<sup>11</sup>, sendo significativamente mais sensível.<sup>12</sup> Além do ganho de tempo no diagnóstico e instituição do tratamento, serve como guia para procedimentos invasivos e não invasivos (como broncoscopia, lavado bronco-alveolar, biópsias e punção pleural).<sup>11</sup>

A história clínica, a epidemiologia, o exame físico e os exames subsidiários permitem a estratificação

de risco em relação à gravidade da doença. Diversos estudos procuraram definir pacientes de baixo risco pela possibilidade de serem tratados com terapia oral e dispensados do hospital em vigência de neutropenia e febre.<sup>4,10,13, 14</sup>

Um dos primeiros estudos validados para estratificação de risco foi de Talcott et al de 1988, que classifica os pacientes neutropênicos febris em quatro grupos de acordo com a situação da doença de base e co-morbidades presentes no primeiro dia de febre.<sup>16</sup>

O escore de risco, utilizado atualmente, foi criado pela Associação Multinacional de Apoio aos Cuidados do Câncer (MAASC) de 2000. Trata-se de um modelo de pontuação que credita pontos de acordo com a importância para cada variável considerada de boa evolução (Tabela 1). Pontua até um máximo de 26 pontos e identifica como paciente de baixo risco (menor que 10%) aqueles com 21 pontos ou mais e de alto risco paciente com menos 21 pontos.<sup>17</sup> Apesar da simplicidade, ampla utilização, boa sensibilidade e alto valor preditivo positivo, a grande crítica ao modelo MAASC é a pontuação dada aos pacientes com tumores sólidos (4 pontos). Assim, os pacientes com neoplasias hematológicas alcançam uma pontuação inicial, independentemente de quaisquer outras condições, de no máximo 22 pontos. Isso implica em alta taxa de hospitalização que nem sempre se faz necessária, resultando em altos custos ao sistema de saúde.<sup>6</sup>

De acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) 2002, os fatores identificados em estudos controlados que determinam baixo risco de complicações e indicam tratamento ambulatorial são: contagem absoluta de neutrófilos maior ou igual a 100 células/mm<sup>3</sup> e monócitos maior ou igual a 100 células/mm<sup>3</sup>; radiografia de tórax sem alterações; função hepática e renal próximas do normal ou normal; duração da neutropenia menor que 7 dias; expectativa de resolução da neutropenia menor que 10 dias; ausência de infecção em cateter; evidência precoce de recuperação da medula óssea; neoplasia em remissão da ma-

lignidade; pico de temperatura menor que 39°C; sem alteração neurológica ou mental; bom estado geral; ausência de dor abdominal e ausência de sinais de gravidade geral.<sup>7,9,14,15,16,17</sup>

### Infecção relacionada ao cateter

A utilização de cateter intravascular, apesar de todos os benefícios, oferece riscos. A incidência de complicações varia conforme o tipo de cateter, a frequência de manipulação, o tempo de permanência e os fatores relacionados ao paciente. O cateter pode ser central ou periférico. O cateter central pode ser de curta permanência (intra-cath, Swan-Ganz e de hemodiálise) ou de longa permanência (como o Hickman).<sup>19</sup>

A infecção associada ao uso de dispositivos intravasculares pode ser local: eritema maior que 2cm de diâmetro, calor e secreção purulenta no local de inserção do cateter na pele; colonização do cateter central (crescimento de microorganismo na luz ou na superfície externa do cateter, sem causar infecção no paciente); ou infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter (isolamento de um mesmo agente no cateter, maior que 15 unidades formadoras de colônia (UFC), e na hemocultura, depois de excluída infecção em outros locais).<sup>19</sup>

O *Staphylococcus coagulase negativo* é a principal causa de infecção associada ao cateter e este, freqüentemente responde ao tratamento com antibiótico parenteral sem a necessidade da remoção do cateter. As condições que determinam a retirada do cateter são: infecção recorrente, ausência de resposta ao tratamento em 2 a 3 dias, túnel subcutâneo, infecção no sítio de inserção do cateter, embolia séptica, hipotensão e bacteriemia causada por bacillus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Clostridium jeikeium*, *Acinetobacter* spp, *Enterococcus* resistentes à Vancomicina, micobactérias atípicas, e fungemias causadas por espécies de *Candida* spp, já que freqüentemente não respondem aos antimicrobianos.<sup>19</sup>

Tabela 1

#### Escore de risco MAASC em Neutropenia Febril.<sup>15</sup>

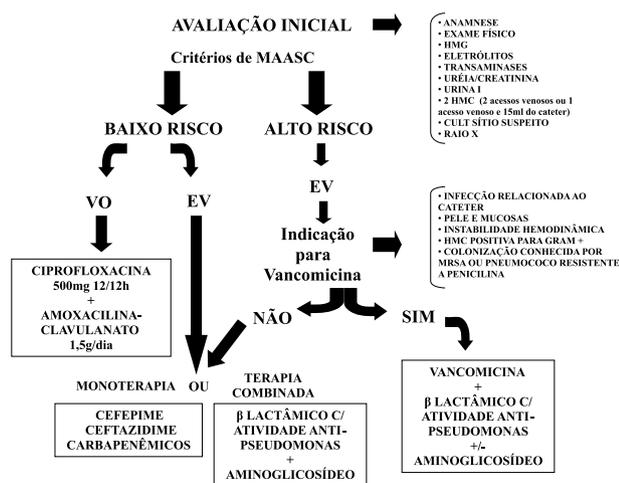
Escore de risco MAASC em Neutropenia Febril - Características	Pontos
Intensidade dos sintomas: Assintomático	5
Sintomas leves	5
Sintomas moderados ou graves	3
Ausência de hipotensão	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Portador de tumor sólido ou ausência de infecção fúngica	4
Ausência de desidratação	3
Não hospitalizado ao aparecimento da febre	3
Idade < 60 anos	2

## Abordagem terapêutica do paciente neutropênico febril

A introdução tão antes quanto possível de antibioticoterapia é fundamental. O IDSA recomenda que o intervalo máximo entre a admissão do paciente e o início da antibioticoterapia empírica seja de trinta minutos. No caso de dúvidas quanto à presença de neutropenia ou febre, a administração imediata de terapia empírica com antibiótico é a conduta correta, e deve ser mantida até que os resultados de exames laboratoriais esclareçam o diagnóstico.<sup>4,10</sup>

A abordagem terapêutica inicial do paciente depende da classificação de risco em baixo ou alto risco. Essa classificação é dinâmica podendo ser alterada após reavaliações que devem ser feitas com frequência.

Nos pacientes de alto risco a antibioticoterapia será sempre intravenosa. A administração de Vancomicina no esquema antibiótico inicial é recomendada quando alguns dos seguintes fatores estão presentes: a) instabilidade hemodinâmica; b) mucosite grave; c) infecção relacionada ao cateter; d) profilaxia antibiótica com quinolona; e) colonização prévia por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA) ou *Pneumococo* resistente à penicilina; f) cultura positiva para Gram-positivo antes do isolamento definitivo do agente.<sup>4</sup> Se houver indicação para uso de Vancomicina, esta deverá ser associada a um  $\beta$ -lactâmico com atividade anti-pseudomonas (Cefepime) com ou sem associação de aminoglicosídeo (Fluxograma 1).<sup>4</sup>



**Fluxograma 1** - Abordagem inicial do paciente neutropênico febril.

Na ausência de indicação para o uso de Vancomicina, a terapia empírica inicial deve conter um antibiótico ou combinação de antibióticos com boa atividade contra *Pseudomonas*, pois a infecção por Gram-ne-

gativos ainda é bastante prevalente e esse agente é de alta virulência.<sup>7</sup> Quanto à opção do antimicrobiano, não há diferença no que diz respeito a impacto na sobrevida e na resistência bacteriana quando comparada monoterapia com Cefepime ou terapia combinada com um  $\beta$ -lactâmico com atividade anti-pseudomonas (Ceftazidime) e aminoglicosídeo (Amicacina) ou Carbapenêmico, embora o Cefepime revele uma ação superior contra cocos Gram positivos (Fluxograma 1).<sup>4,13</sup>

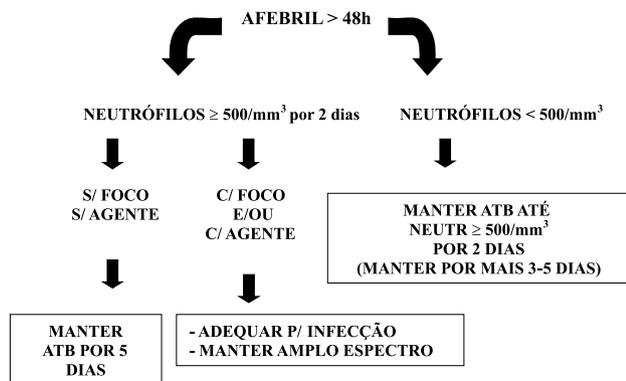
Em pacientes considerados de baixo risco, a terapia inicial poderá ser com antibióticos por via oral, terapia seqüencial intravenosa-oral ou terapêutica exclusivamente parenteral. O regime de antibiótico via oral sugerido é a combinação de Ciprofloxacina 500mg a cada doze horas e Amoxicilina-Clavulanato 1,5g ao dia, embora as Quinolonas de última geração também sejam eficazes.<sup>6</sup> Caso seja optado pelo tratamento intravenoso para os pacientes de baixo risco, opta-se pelo mesmo esquema utilizado em pacientes de alto risco sem indicação de uso de Vancomicina (Fluxograma 1).<sup>6</sup>

Quanto ao seguimento, deve ser considerado o número de dias sem febre, o valor de neutrófilos atingido e a identificação de possível foco infeccioso. Caso seja identificado o foco infeccioso, o regime antibiótico deve ser adequado para essa condição, de modo a ampliar a cobertura antimicrobiana para os patógenos do foco, sem obrigatoriamente alterar o antibiótico de base.<sup>4,8,9</sup>

O paciente que se mantém afebril por mais de dois dias e que está com a contagem de neutrófilos superior ou igual a  $500/\text{mm}^3$  terá a terapêutica baseada no diagnóstico ou não do foco e no isolamento ou não do agente. Se o agente e o foco não foram identificados deve-se manter antibioticoterapia até completar cinco dias afebril. Para suspensão da antibioticoterapia deve-se ter culturas negativas e neutrófilos maior que  $500/\text{mm}^3$  por no mínimo dois dias consecutivos. Caso o foco tenha sido encontrado, amplia-se o antibiótico seguindo o antibiograma.

Se o paciente permanecer por mais de dois dias afebril, mas com contagem de neutrófilos menor que  $500/\text{mm}^3$ , opta-se por manter a antibioticoterapia até completar cinco dias sem febre a partir do segundo dia consecutivo com neutrófilos maior que  $500/\text{mm}^3$ . Se este paciente tiver o foco identificado, o regime terapêutico deve ser adequado (Fluxograma 2).<sup>4,8,9</sup>

Finalmente, se o paciente permanecer febril por três a cinco dias após a antibioticoterapia empírica inicial deverá ser submetido a uma nova investigação. Caso a febre persista por mais cinco a sete dias, mesmo após ampla investigação diagnóstica e o paciente não apresente melhora iminente da neutropenia, uma das três opções de manejo deve ser feita: 1) Continuar o tratamento com o esque-



**Fluxograma 2** - Seguimento do paciente afebril por mais de dois dias consecutivos.

ma inicial - se o paciente permanece febril nos cinco primeiros dias de tratamento, porém encontrar-se estável; 2) Mudar ou adicionar um outro antibiótico - se houver evidências de progressão da doença ou de alguma complicação (surgimento de dor abdominal, piora das lesões mucosas, infecção no local do cateter, infiltrado pulmonar, toxicidade pelas drogas ou mudanças nas bactérias colonizadoras); 3) Adicionar uma droga antifúngica ao regime, com ou sem mudança do antibiótico. Apesar da administração de antibioticoterapia otimizada, os pacientes que se mantêm febris e gravemente neutropênicos por mais de cinco dias são candidatos à terapia antifúngica, pois até um terço destes têm infecção sistêmica por fungos (na maioria das vezes por espécies de *Cândida* ou *Aspergillus*)<sup>13,14</sup> (Fluxograma 3).



**Fluxograma 3** - Seguimento do paciente febril após 3 a 5 dias de antibioticoterapia empírica.

## Conclusão

O paciente neutropênico febril deve ser reconhecido precocemente e introduzida antibioticoterapia empírica num intervalo máximo de trinta minutos;

Dentre os exames a serem solicitados, a hemocultura de dois acessos venosos periféricos ou um acesso venoso periférico e 15ml do cateter (acesso venoso central), é necessária principalmente para o seguimento adequado do paciente;

O paciente deve ser estratificado quanto ao risco para que receba a melhor alternativa terapêutica;

A Vancomicina deve ser introduzida caso alguma das indicações esteja presente;

Para o seguimento do paciente neutropênico febril deve-se considerar o número de dias sem febre e o valor de neutrófilos alcançado para alterar o tratamento ou adicionar outros antibióticos e/ou antifúngicos.

## Referências bibliográficas

- Buchheid D, Hummel M, Engelich G, Hehlmanm R. Management of infections in critically ill neutropenic cancer patients. *J Crit Care* 2004; 19:165-73.
- Badaró R. Prescrição empírica de cefepima para pacientes neutropênicos. In: *Critical Practice in Infection Diseases. Recomendações para o tratamento da neutropenia febril baseadas em evidências*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 2005. p. 12-6.
- García Rodrigues JA. Microorganismos que participam da infecção no paciente neutropênico. In: *Critical Practice in Infection Diseases. Recomendações para o tratamento da neutropenia febril baseadas em evidências*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 2005. p. 6-11.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
- Picazzo JJ. A infecção no paciente neutropênico. In: *Critical Practice in Infection Diseases. Recomendações para o tratamento da neutropenia febril baseadas em evidências*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 2005. p.3-5.
- Sanz MA. Testes clínicos no paciente neutropênico. In: *Critical Practice in Infection Diseases. Recomendações para o tratamento da neutropenia febril baseadas em evidências*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 2005. p.17-22.
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. [Review] *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl 4):S240-5.
- Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? [Review] *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:377-82.
- Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl 4):S246-52.
- Fernandes GS, Pracchia LF, Costa SF, Brandão Neto RA. Neutropenia febril In: Martins HS, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT. *Emergências clínicas: abordagem prática*. São Paulo: Manole; 2006. p. 852-62.
- Maschmeyer G. Pneumonia in febrile neutropenic patients: radiologic diagnosis. [Review] *Curr Opin Oncol* 2001; 13:229-35.
- Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Pigneux A, Gbikpi-Benussan G. Usefulness of computed tomography for early detection of pneumonia in leukopenic patients. [Letter] *Intensive Care Med* 2001; 27: 444.

13. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. [Review] Clin Infect Dis 1999; 29:515-21.
14. Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. [Review] Curr Opin Infect Dis 2001; 14:415-22.
15. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis 1997; 25:247-59.
16. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. Arch Intern Med 1988; 148:2561-8.
17. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000; 18:3038-51.
18. Talcott JA, Whalen A, Clarck J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low risk patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. J Clin Oncol 1994; 12:107-14.
19. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular Catheter-related infections. [Review] Clin Infect Dis 2001; 32:1249-72.

---

Data de recebimento: 10/05/2006

Data de Aprovação: 31/07/2006