



Neutropenia febril

Autoras: Isabela Rocha de Castro e Carolina Lins Rodrigues Vieira

1. Introdução

Entende-se por neutropenia a diminuição da contagem de neutrófilos em valores absolutos, que pode ocorrer frequentemente em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. A Infectious Disease Society of America (IDSA) define neutropenia febril como: temperatura oral ou axilar maior do que 38°C por mais de uma hora, na presença de valor absoluto de neutrófilos menor que 500 células/ μ l ou quando há expectativa de queda para abaixo de 500 células/ μ l nas próximas 48 horas. Já a expressão neutropenia profunda corresponde à queda de neutrófilos abaixo de 100 células/ μ l.

Os pacientes em risco de desenvolver neutropenia febril incluem aqueles em uso de quimioterapia ou de outros medicamentos que alteram a função imunológica, aqueles com infecções, como o HIV, ou indivíduos com imunodeficiências congênitas ou adquiridas. Com o uso crescente de drogas mielossupressoras, especialmente no tratamento de tumores neoplásicos, as infecções em vigência de neutropenia estão cada vez mais comuns.

O tipo de quimioterápico pode afetar no risco de desenvolvimento de neutropenia, pois alguns regimes são mais mielotóxicos que outros. Por exemplo: os quimioterápicos usados nos tumores sólidos geralmente causam neutropenia de curta duração em comparação com aqueles usados nos tumores hematológicos.

O risco de infecção é significativamente maior naqueles com duração da neutropenia por mais de sete dias, com um impacto sobretudo na mortalidade associado a menor contagem absoluta de neutrófilos. O uso de cateteres vasculares implantados para a administração da quimioterapia também é fator de risco para infecção nos pacientes oncológicos.

Em um paciente neutropênico submetido à quimioterapia, a febre pode ser o único sinal de infecção e pode ocorrer em até um terço dos episódios de neutropenia. Por isso, é essencial o pronto reconhecimento da neutropenia febril e o início oportuno do tratamento sistêmico, a fim de se evitar a evolução para casos de sepse, choque séptico ou óbito.

2. Epidemiologia

Causas infecciosas são responsáveis por aproximadamente 20% a 30% das neutropenias febris, sendo que 80% daquelas que são identificadas decorrem da flora endógena do paciente. As bactérias são os principais microrganismos implicados, sendo que as gram-negativas, como a *Pseudomonas aeruginosa*, estão associadas com infecções mais graves.

O risco de infecções fúngicas invasivas aumenta com a duração e a gravidade da neutropenia, com o uso prolongado de antimicrobianos e com o número de ciclos de quimioterapia. *Candida spp* e *Aspergillus spp* são responsáveis pela maioria das infecções fúngicas invasivas na neutropenia. Agentes virais, como o herpes vírus, são relativamente comuns em pacientes neutropênicos em quimioterapia.

Estudos evidenciam que a mortalidade é de aproximadamente 50% se a neutropenia febril não for tratada em 48 horas. Esta varia de acordo com o tipo de tumor e de infecção, ou seja, pacientes com onco-hematológicos e com infecção por gram-negativos apresentam taxa de mortalidade mais elevada.

3. Diagnóstico

A neutropenia febril é uma emergência médica e deve ser tratada imediata e empiricamente com terapia antimicrobiana. A Sociedade Internacional do Imunossuprimido (ICHS) divide neutropenia febril em três classes: infecção documentada microbiologicamente, infecção clinicamente documentada e infecção de foco indefinido.

A infecção microbiologicamente documentada decorre quando os pacientes com neutropenia febril possuem um patógeno identificado em resultados microbiológicos que corresponde ao foco da infecção. Infecção clinicamente documentada resulta quando os sinais e os sintomas indicam um possível foco infeccioso, porém não há um patógeno confirmado. Já a infecção de foco indefinido acontece quando nenhuma fonte é identificada, seja pelos sinais clínicos ou por exame microbiológico, sendo essa situação mais comum.

O IDSA oferece alguns escores para a estimativa do risco de complicações no paciente neutropênico febril, como o Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) – tabela 1 e o Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE). Esses modelos auxiliam a equipe médica na decisão sobre a necessidade de internação e a administração de medicamentos, incluindo tratamento empírico antimicrobiano inicial.

A seguir, estão apresentadas as classificações do episódio de neutropenia em baixo e alto risco, de acordo com a pontuação do escore, a contagem de neutrófilos e a presença de disfunções orgânicas.

Pacientes de baixo risco: contagem de neutrófilos abaixo de 500 células/ μ l por sete dias ou menos, associada a MASCC ≥ 21 ou CISNE = 0 no momento da avaliação. Sem evidência de disfunção renal ou hepática;

Pacientes de alto risco: contagem de neutrófilos abaixo de 500 células/ μ l, associada a MASCC < 21 ou CISNE ≥ 3 no momento da avaliação. Evidências de disfunção hepática ou renal. Presença de neutropenia profunda (neutrófilos abaixo de 100 células/ μ l).

Tabela 1. MASCC escore

Características	Pontos
Assintomático	5
Sintomas moderados	3
Sintomas severos	0
Sem hipotensão	5
Sem DPOC	4
Tumor sólido ou hematológico sem história de infecção fúngica prévia	4
Ausência de desidratação que requer hidratação EV	3
Não internado	3
Idade < 60 anos	2

A abordagem diagnóstica deve incluir uma avaliação sistêmica, por meio de uma anamnese completa, com investigação da duração e intensidade da quimioterapia, histórico de viagens recentes, exposição a animais e episódios prévios de neutropenia ou infecção. A terapia citotóxica que causa mielossupressão pode provocar danos epiteliais, o que aumenta o risco de translocação bacteriana. O exame físico deve ser detalhado, com a intenção de se identificarem possíveis focos infecciosos, porém os pacientes podem não apresentar nenhuma alteração típica de infecção e a febre ser o único sinal de infecção.

A solicitação de exames laboratoriais é extremamente necessária para a condução clínica, incluindo-se hemograma completo, eletrólitos séricos, função renal, função hepática com bilirrubinas, lactato, transaminases, dois pares de hemoculturas de sítios diferentes (inclusive do lúmen do cateter venoso central, se presente).

Marcadores séricos de inflamação, como proteína C reativa (PCR), interleucina 6 e 8 e pró-calcitonina são bons métodos propedêuticos, devido a sua elevada sensibilidade e rapidez. Culturas de urina, líquido cefalorraquidiano (LCR), fezes, lesões ou trato respiratório inferior devem ser coletadas conforme indicação clínica. Culturas fúngicas geralmente não são necessárias na avaliação inicial.

Tabela 2. Fatores de risco para complicações graves em pacientes com neutropenia febril

Recebimento de terapia citotóxica mielossupressora para resultar em neutropenia grave (neutrófilos abaixo de 500 células/μl) por mais de sete dias
MASCC < 21
CISNE ≥ 3 (pacientes com tumor sólido)
Sinais de choque séptico
Mucosite oral ou gastrointestinal que interfere na deglutição ou causa diarreia grave
Sintomas gastrointestinais, incluindo dor abdominal, náuseas, vômito ou diarreia
Infecção por cateter intravascular
Novo infiltrado pulmonar ou hipoxemia
DPOC

Exames de imagem, como tomografia de tórax, são aconselháveis para pacientes com sinais e/ou sintomas respiratórios. A tomografia de seios da face é aconselhável caso a febre persista após 72 horas de antibioticoterapia e quando não há evidência de foco infeccioso.

4. Tratamento

O tratamento empírico de amplo espectro e direcionado para o foco provável, sempre que possível, deve ser iniciado precocemente, idealmente dentro da primeira hora após a triagem, medida que tem impacto na redução de mortalidade. A flora endógena sustenta 80% das infecções microbiologicamente identificadas.

A escolha do antimicrobiano deve sempre considerar a flora e o perfil epidemiológico locais. Tais patógenos gram-negativos devem ser considerados, como: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* e *Stenotrophomonas*. Os gram-positivos mais comuns são: *Staphylococcus coagulase* negativa, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*.

Na ausência desses dados, a terapia antipseudomonas (cefepime ou piperacilina + tazobactam) é recomendada como monoterapia na maioria dos casos. Outros antimicrobianos, como a vancomicina, podem ser adicionados ao regime inicial caso haja complicações, como instabilidade hemodinâmica, suspeita de infecção de cateter, de pele ou de partes moles e mucosite grave. Mudanças na terapia empírica podem ser consideradas em pacientes com risco de infecção por germes multirresistentes, infecção prévia ou colonização por *Enterococcus* resistente à

vancomicina (VRE) e produtores de carbapenemases, incluindo a *Klebsiella pneumoniae* (KPC).

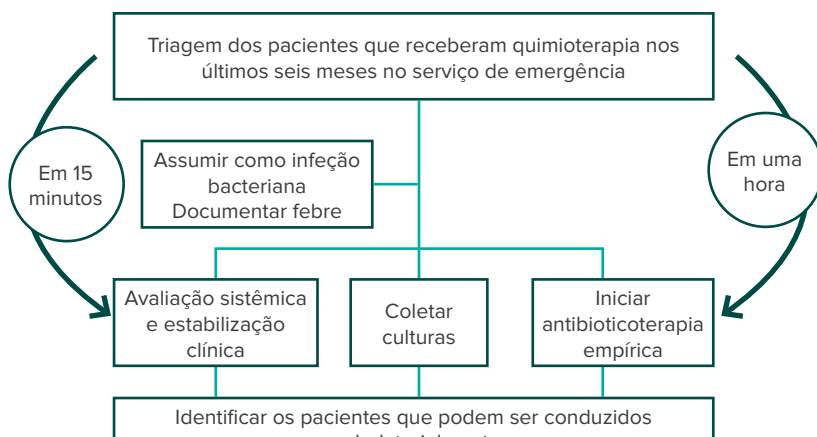
As infecções fúngicas devem ser consideradas nos casos de leucemia mieloide aguda, história de infecção fúngica prévia, uso de nutrição parenteral, persistência da febre após quatro dias de antibioticoterapia ou se houver suspeita de infecção fúngica nos exames de imagem, como a tomografia de tórax ou de seios da face. Os patógenos mais comuns são *Candida* e *Aspergillus*.

Outro recurso a ser avaliado é o início de filgrastim (Granulokine®) 300mcg subcutâneo a cada 24 horas na emergência, uma vez que essa prática, apesar de não estar associada à redução de mortalidade, reduz tempo de internação, e o uso deve ser iniciado dentro das primeiras 24 horas.

5. Profilaxia

Alguns estudos evidenciaram que o uso de estimulador de neutrófilos, como o filgrastim, diminui episódios de neutropenia febril, infecção documentada e hospitalização. Estes podem ser usados na profilaxia primária (esquemas quimioterápicos com mais de 10% a 20% de neutropenia esperada) e na profilaxia secundária

Fluxograma



**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**
<http://ocacademia.com>

