



Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico. ISSN: 2446-6778
Nº 3, volume 1, artigo nº 09, Janeiro/Junho 2017
D.O.I: <http://dx.doi.org/10.20951/2446-6778/v3n1a9>

NEUTROPENIA FEBRIL: REVISÃO DA LITERATURA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Marina Camerini Lima¹
Bacharel em Ciências Biológicas

Guilherme Rosa Pereira²
Licenciatura em Ciências Biológicas

Resumo: A neutropenia febril (NF) é uma complicação rotineira em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia (QMT), sua apresentação clínica vai desde febre, com intensidades variáveis, sem outros sintomas acompanhados a sepse com grave infecção bacteriana ou fúngica, com grande impacto no prognóstico e mortalidade dos pacientes. 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. As infecções são geralmente assintomáticas, de evolução rápida e muitas vezes fatais sendo essencial o diagnóstico e tratamento antibiótico precoce em pacientes neutropênicos febris. Diante de tal problemática o presente trabalho teve como pressuposto realizar uma revisão atualizada e completa sobre neutropenia febril em pacientes oncológicos, a fim de abordar sua etiologia, epidemiologia, diagnóstico clínico e tratamento.

Palavras-chave: neutropenia, neoplasia, febre, infecção, câncer

Abstract: Febrile neutropenia (FN) is a common complication in patients with cancer that are under chemotherapy treatment (QMT), its clinical presentation starts since from fever, with variable intensities, without other symptoms accompanied until sepsis with severe bacterial or fungal infection, with great impact on the prognosis and mortality. In the past decade, the prognosis of many patients with oncological and hematological malignancies has been significantly improved due to new chemotherapeutics, bone marrow transplants and indications of more aggressive therapeutic regimens. Infections are generally asymptomatic, of fast evolution and often fatal, and because of that is essential in febrile neutropenic patients, fast diagnosis and antibiotic treatment. In the face of such problematic, the present work had as presupposition to carry out an updated and complete review on febrile neutropenia in cancer patients, in order to address its etiology, epidemiology, clinical diagnosis and treatment.

Key words: neutropenia, neoplasia, fever, infection, cancer

¹ Universidade Federal de Ouro Preto, Bacharel em ciências biológicas marinacamerini@hotmail.com

² Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF. Licenciado em ciências biológicas. bioguilhaerper@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

As enfermidades oncológicas representam um importante problema de saúde em todo o mundo. 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. Tal fato resultou em um aumento importante nas taxas de cura, mas causou um aumento no número de pacientes com neutropenia e infecções graves. Dessa forma, a importância de estudos em pacientes com neutropenia febril justifica-se por ser um problema crescente e potencialmente fatal (Buchheidt *et al.*, 2004).

A febre é definida como a presença exclusiva de temperatura igual ou superior a 38,5°C ou de 38°C em duas ou mais ocasiões durante um período de 12 horas (Klaassen R.J. *et al.*, 2000). Deve-se ter atenção especial para idosos e usuários crônicos de glicocorticoides, nos quais é maior o risco de infecção, mesmo na ausência de febre.

As principais referências definem neutropenia como a contagem de neutrófilos no sangue e existem três classificações de gravidade da neutropenia, baseado na contagem absoluta de neutrófilos, e o risco de infecção é maior quanto menor for a contagem de neutrófilos: Neutropenia leve ($1000\text{cel}/\text{mm}^3 < \text{neutrófilos} < 1500\text{cel}/\text{mm}^3$) - baixo risco de infecção; Neutropenia moderada ($500\text{cel}/\text{mm}^3 < \text{neutrófilos} < 1000\text{cel}/\text{mm}^3$) – risco moderado de infecção; Neutropenia grave ($\text{neutrófilos} < 500\text{cel}/\text{mm}^3$) - alto risco de infecção (Brasil *et al.*, 2006).

A neutropenia febril (NF) é uma complicação rotineira em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia (QMT). Sua apresentação clínica vai desde febre, com intensidades variáveis, sem outros sintomas acompanhados a sepse com grave infecção bacteriana ou fúngica (Menichetti, 2010), com grande impacto no prognóstico e mortalidade dos pacientes.

A frequência da neutropenia febril pode depender de diversos fatores, sendo o principal deles, o tipo do câncer, de forma que é mais comum em pacientes com câncer hematológicos. Segundo a literatura médica internacional, pacientes com câncer hematológicos tem cerca de 80% de chance apresentar NF durante o tratamento (Rabagliati *et al.*, 2009) e pacientes com tumores sólidos 30% (Brasil *et al.*, 2006). Além disso, é comprovado que os episódios de Infecção Bacteriana Invasiva (IBI) e Infecção Fúngica Invasiva (IFI), são mais graves e mais frequentes em pacientes com câncer hematológico do que em pacientes com tumores sólidos (Rabagliati *et al.*, 2009).

É fundamental que os profissionais da saúde, em especial os médicos, consigam diagnosticar e tratar a NF nos pacientes oncológicos para evitar complicações maiores ou

ate mesmo o óbito do paciente. O paciente deve ser considerado neutropênico, até que o hemograma completo confirme ou descarte esta complicação. Portanto, na avaliação inicial é preciso analisar o estado oncológico atual, quimioterapia prévia, exame físico minucioso e solicitação de exames laboratoriais que se encontram descritos na Tabela 01.

Tabela 1. Distribuição dos tópicos iniciais da avaliação da NF

Anamnese, exame clínico e laboratorial

1. Intensidade dos sintomas. O quanto paciente está doente?
2. Febre domiciliar/ Intra-hospitalar?
3. Status da doença oncológica: Encontra-se em remissão? Doença estável? Em progressão?
4. Avaliação do tratamento quimioterápico administrado recentemente: risco de neutropenia prolongada? Outras toxicidades esperadas?
5. Doença fúngica invasiva prévia?
6. Uso de antibiótico profilático?
7. Comorbidades clínicas prévias: Doença pulmonar obstrutiva crônica? Insuficiência cardíaca? Insuficiência renal crônica?
8. Sinais de desidratação?
9. Presença de mucosite?
10. Sinais de sepse grave?
11. Presença de catéteres implantados? Sinais de infecção?
12. Hemograma
13. Função renal, enzimas hepáticas
14. Radiografia de tórax
15. Hemoculturas (1 par periférico)
16. Hemocultura (1 par para cada via de catéter implantado)
17. Urocultura

Orientações através do estudo MASCC

Tabela 01: Distribuição dos tópicos iniciais da avaliação da NF (Bellesso M. *et al.*, 2010)

A epidemiologia destas infecções tem mudanças periódicas por fatores tais como a gravidade e a duração da neutropenia; o tipo e a intensidade do tratamento de quimioterapia; fatores relacionados ao hospedeiro; a pressão seletiva sobre a flora microbiana normal que os antibióticos profiláticos antifúngico exerce no corpo; antibioticoterapia empírica; o uso de cateteres centrais e outros dispositivos médicos externos; fatores ambientais e geográficas, e duração da estadia hospitalar (Klastersky *et al.*, 2000; Meunier *et al.*, 2008). Atualmente, entre os patógenos mais frequentes 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 (Viscoli *et al.*, 2002); bactérias Gram-negativas como *E.coli*, *Klebsiella spp* e *Pseudomonas aeruginosa*; anaeróbicos como *Clostridium difficile* e *Bacteroides spp*; e as infecções fúngicas causadas por *Candida spp* e *Aspergillus spp*, são associadas com maior mortalidade quando comparadas com alguns dos agentes bacterianos mais frequentes (García *et al.*, 2005).

Diante de tal problemática o presente trabalho teve como pressuposto realizar uma revisão atualizada e completa sobre neutropenia febril em pacientes oncológicos, a fim de abordar sua etiologia, epidemiologia, diagnóstico clínico e tratamento.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma busca em banco de dados utilizando palavras-chaves como: neutropenia, infecção, febre, tratamento, oncologia e neoplasia. Foram encontrados artigos em Inglês, Espanhol e Português publicados recentemente. Foram excluídos aqueles que não possuíam suporte científico. Ao todo foram selecionados 17 artigos.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Para se realizar o diagnóstico da NF o médico, além de fazer toda a avaliação clínica do quadro do paciente, deverá solicitar exames laboratoriais a fim de descartar ou confirmar a NF. Os exames mais importantes que dever ser solicitados são:

a) Hemograma completo: devendo ter a contagem diferencial de leucócitos, de os valores dos neutrófilos são de extrema importância para a confirmação da NF. De forma que se o valor de neutrófilos for menor que $500\text{cel}/\text{mm}^3$, o caso é considerado neutropenia severa, com um alto risco de infecção. Neutrófilos entre $500\text{cel}/\text{mm}^3$ e $1000\text{cel}/\text{mm}^3$ é classificado como neutropenia moderada e um risco médio de infecção, e entre $1000\text{cel}/\text{mm}^3$ e $1500\text{cel}/\text{mm}^3$ neutropenia leve, com baixo risco de infecção (Brasil *et al.*, 2006).

b) Exames bioquímicos de função renal: ureia e creatinina; deverão ter mais importâncias em pacientes com antecedentes de insuficiência renal e pacientes que fazem acompanhamento com fármacos fortes e que, podem comprometer o aparelho renal de alguma forma.

c) Proteína C Reativa: onde uma elevação de seus valores pode indicar uma infecção bacteriana. Seus valores aumentam cerca de 8 horas depois que a infecção de instalou no paciente. Sendo que resultados acima dos valores de referência podem indicar uma infecção bacteriana invasiva (IBI).

d) Hemoculturas: devendo ser colhidas duas amostras periféricas e uma do cateter venoso central, se houver. Em geral, os métodos automatizados de hemocultura permitem uma rápida detecção da doença (de 1 a 5 dias). E nos casos de hemocultura positivas, deve

ser feito uma cultura do sangue em ágar sangue ou MacConckey, incubar as placas na estufa e realizar a leitura com cerca de 18-24 horas. a fim de tentar descobrir o microorganismo causador e iniciar o antibiótico mais adequado para combater este microorganismo. Para a coleta das hemoculturas, a assepsia do local deverá ser feito com clorexidina degermante 0,5% (Paganini *et al.*, 2011).

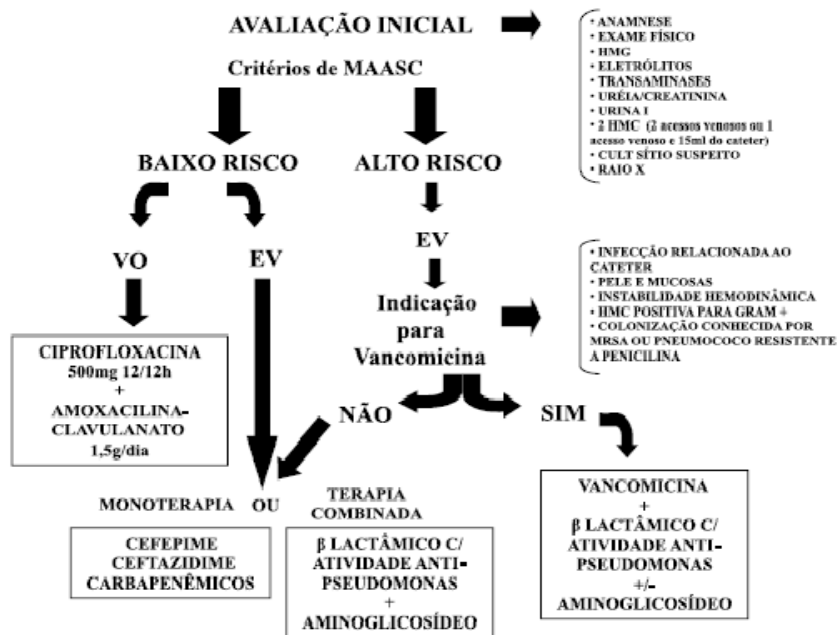
e) EAS + Urocultura: Indicada na presença de sintomas urinários ou no caso de neoplasias de sítio nefroureteral diagnóstico (Hughes WT *et al.*, 2002).

3. TRATAMENTO

A introdução o quanto antes da antibioticoterapia é fundamental. 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 (Hughes WT *et al.*, 2002; Fernandes G.S *et al.*, 2006). 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 como antibiótico inicial é recomendada quando alguns dos seguintes fatores estão presentes: instabilidade hemodinâmica; mucosite grave; infecção relacionada ao cateter; profilaxia antibiótica com quinolona; colonização prévia por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA) ou *Pneumococo* resistente à penicilina; cultura positiva para Grampositivo antes do isolamento definitivo do agente. Se houver indicação para uso de Vancomicina, esta deverá ser associada a um β -lactâmico com atividade antipseudomonas (Cefepime) com ou sem associação de aminoglicosídeo (Fluxograma 1) (Hughes *et al.*, 2002).

Em pacientes considerados de baixo risco, a terapia inicial poderá ser com antibióticos por via oral. 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. 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) (Sanz *et al.*, 2005).



Fluxograma 1 - Abordagem inicial do paciente neutropênico febril.

Quanto ao seguimento do tratamento, 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 tratamento deve seguir sua adequação para assim transcorrer de forma eficaz frente ao agente causador da infecção, de modo a ampliar a cobertura antimicrobiana para os patógenos do foco, sem obrigatoriamente alterar o antibiótico de base (Hughes *et al.*, 2002; Viscoliet *et al.*, 2002; Rolston, 2005).

3. CONCLUSÃO

A neutropenia febril no paciente oncológico, se não diagnosticada e tratada rapidamente tem grandes chances de levar o paciente a óbito. Os pacientes oncológicos são particularmente vulneráveis a complicações infecciosas. A identificação e o tratamento precoce são fundamentais para a melhora da sobrevida.

Dentre os exames a serem solicitados, a hemocultura 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.

4. BIBLIOGRAFIA

Abbas A., Lichtman A., Pillai S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007.

Ballesso, M., Costa, F. S., Chamone, F. A. D., et al. Triagem para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2010; 32(5):402-408.

Brasil, A. B., Salles, M. J. C., Kaleka, C. C., Chohen, C., Trabulsi, M. F. M. Sistematização do atendimento primário de pacientes com neutropenia febril: revisão de literatura. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2006; 51(2):57-62.

Buchheidt D., Hummel M., Engelich G., Hehlmann R.. Management of infections in critically ill neutropenic cancer patients. *Journal of Critical Care*. 2004; 19:165-73.

Fernandes, G. S., Pracchia, L. F., Costa, S.F., Brandão, R.A. Neutropenia febril In: Martins HS, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT. *Emergências clínicas: abordagem prática*. São Paulo: Manole; 2006. p. 852-62.

García, R. J. A. Microorganismos que participam da infecção no paciente neutropênico. In: *Critical Practice in Infections Diseases. Recomendações para o tratamento da neutropenia febril baseadas em evidências*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 2005. p. 6-11.

Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey, G. P., Bow, E. J., Brown, A. E., Calandra, T., et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; 34:730-51.

Klaassen R.J., Goodman R., Pham B., Doyle J.J. "Low-risk" prediction rule 1. for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18:1012-9.

Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B., 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18:3038-51.

Menichetti F. Infectious complications in neutropenic cancer patients. *Internal and Emergency Medicine*. 2010; 5 (Supl 1): S21-S25.

Meunier F., Lukan C. The First European Conference on Infections in Leukaemia -ECIL1: a current perspective. *European Journal of Cancer*. 2008;44:2112-7.

Paganini, H., Santolaya, M. E. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Revista Chilena de Infectología*. 2011; 28 (Supl 1): 10-38.

Rabagliati R., Fuentes G., Orellana E., Oporto J., Domínguez I., Benítez R., et al. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cánceres hematológicos y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Revista Chilena de Infectología*. 2009; 26: 109-13

Rodrigues, J.A. Microorganismos que participam da infecção no paciente neutropênico. In: *Critical Practice in Infections Diseases. Recomendações para o tratamento da neutropenia febril baseadas em evidências*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 2005. p. 6-11.

Rolston, K. V. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40(Suppl 4):S246- 52.

Sanz, M.A. 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.

Sickles E.A., Greene W.H., Wiernik P.H.. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Archives of Internal Medicine*. 1975; 135(5):715-9.

Viscoli, C., Castagnola, E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Current Opinion in Infectious Diseases* 2002; 15:377-82.

Sobre os Autores

Autor 1: Bacharel em Ciências Biológicas pela UFOP. Pós Graduada em Análises Clínicas pela Faculdade Redentor. marinacamerini@hotmail.com

Autor 2: Licenciado em Ciências Biológicas pela UENF. Pós Graduado em Análises Clínicas pela Faculdade Redentor. bioquilhaermerp@hotmail.com