

# EMERGÊNCIA HEMATOLÓGICA: ABORDAGEM E CONDUTA NA VIGÊNCIA DE FEBRE EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS

Abrahão E. HALLACK NETO, Ângelo ATALLA, Gustavo Ferreira da MATA, Marcos Alfredo PIMENTEL, Ricardo Vilela BASTOS, Sérgio Castro PONTES

Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Universidade Federal de Juiz de Fora

## RESUMO

A febre no paciente neutropênico caracteriza-se como emergência médica, pela insipiência da resposta imune sob estímulo agressor, com necessidade de intervenção imediata por parte da equipe médica, com avaliação clínica e laboratorial pertinente, conduzindo a ação terapêutica e evitando o risco de septicemia e suas complicações. Define-se como neutropenia uma contagem do número total de neutrófilos inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> ou uma contagem inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup>, com tendência a índices menores que 500 células/mm<sup>3</sup>. Deve ser considerada febre temperatura axilar igual ou superior a 38°C por tempo superior a uma hora. As infecções de etiologia bacteriana são responsáveis por cerca de 85% a 90% dos casos de febre em pacientes neutropênicos, com até 70% de mortalidade. Esta revisão visa definir febre e neutropenia, chamando a atenção para as principais etiologias e condutas diagnósticas e terapêuticas, de acordo com a estratificação do risco.

## PALAVRAS-CHAVE

neutropenia febril; fatores de risco; infecção; emergência.

## INTRODUÇÃO

A ocorrência de febre na vigência de neutropenia deve ser considerada uma emergência médica, por manifestar-se abruptamente, com comprometimento à saúde do indivíduo, podendo evoluir para a urgência com necessidade de intervenção rápida, devido à ameaça à vida. Embora a febre não seja um evento prodromico na determinação de um processo infeccioso, sua manifestação detém um importante sinal-sintoma clínico,<sup>10</sup> uma vez que permite inferir a relação entre o status imunológico do hospedeiro e a gravidade da infecção.

Considera-se como febre uma temperatura axilar igual ou superior a 38°C ou 37,8°C por dois episódios, em 12 horas.<sup>6</sup> A neutropenia é definida como uma contagem do número total de neutrófilos inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> ou uma contagem inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup>, com tendência a índices menores que 500 células/mm<sup>3</sup>.<sup>3,6</sup>

Em pacientes neutropênicos, o atraso da antibioticoterapia é responsável por 70% da mortalidade.<sup>2</sup> Além disso, aproximadamente 75% da mortalidade em pacientes submetidos à quimioterapia decorrem de infecção.<sup>2</sup> Salienta-se que a maioria dos pacientes manifesta uma infecção oculta, sendo que apenas cerca de 30% dos casos de pacientes neutropênicos febris têm a fonte de infecção identificada, das quais 80% decorren-

tes de microrganismos da própria flora.<sup>6,7</sup>

O uso de antibioticoterapia de amplo espectro possibilitou a diminuição da morbimortalidade em pacientes neutropênicos.<sup>6</sup> Este artigo analisa a correlação entre neutropenia e febre, aborda sua monitoração e tratamento e situa esse acometimento como emergência médica.

## FEBRE

A febre é concebida, atualmente, como um mecanismo adaptativo utilizado pelo organismo para lograr êxito na estimulação da resposta imune, uma vez que estimula a migração de neutrófilos, que determinará a preservação das estruturas celulares humanas. Esse primeiro atributo da febre denota a gravidade da situação em que há neutropenia.

Inúmeros fatores etiológicos induzem a febre (pirógenos), quer sejam endógenos ou exógenos. Dentre os pirógenos exógenos, os microrganismos patógenos e alérgenos diversos desempenham importante papel, à medida que liberam toxinas ou comportam-se como antígenos que demandam uma resposta imunológica. Os pirógenos endógenos – as citocinas – decorrem da estimulação ou disfunção do sistema imune, tanto por patógenos, processos auto-imunes ou câncer. Tanto na origem infecciosa, neoplásica, auto-imune e colagenoses, inflamatória, traumática ou metabólica, a febre envolve a atuação de citocinas no endotélio do hipotálamo, que determinam a produção de prostaglandinas (PGE-2) que a propicia.<sup>4</sup> O grau de intensidade de atuação das citocinas e a sensibilidade hipotalâmica determinarão o status febril do paciente (Tabela I).

## Tabela I

### Estado Febril\*

|                             |
|-----------------------------|
| Pré-febril: 37,6°C – 38,2°C |
| Discreta: 38,3°C – 38,5°C   |
| Moderada: 38,6°C – 39,0°C   |
| Elevada: 39,1°C – 40,5°C    |
| Extrema: acima de 40,6°C**  |

\* A febre corresponde a uma temperatura axilar igual ou superior a 38,0°C, ou por dois episódios de temperatura axilar acima de 37,8°C, em 12 horas.<sup>6</sup>

\*\* Acima de 42°C, há lesões irreversíveis dos tecidos orgânicos.

Habitualmente, os pacientes neutropênicos não apresentam febre quando são idosos, quando utilizam corticosteróides ou quando são acometidos de infecção por *Clostridium septicum* e algumas infecções ocultas. Nessas circunstâncias, comumente, apresentam hipotermia.<sup>12</sup>

Se sinais de deterioração clínica são perceptíveis nos pacien-

tes neutropênicos, deve ser considerado um processo infeccioso, mesmo na ausência de febre. O risco e a intensidade das infecções aumentam progressivamente com o grau de neutropenia e com seu tempo de instalação e duração.<sup>8</sup> Pacientes submetidos à quimioterapia podem possuir episódios neutropênicos febris em proporções dependentes aos quimioterápicos utilizados. Assim, 12% desses pacientes são acometidos por febre e neutropenia, quando utilizados ciclofosfamida, vincristina e prednisona. Esse percentual sobe para 27%, quando utilizados doxorubicina, vincristina e prednisona, atingindo 46%, quando se empregam ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona.<sup>7</sup>

## NEUTROPENIA

A literatura mais recente define neutropenia como a condição na qual o leucograma revela contagem de neutrófilos inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, ou inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup> em ocorrência de episódio prévio de níveis inferiores a 500 células/mm<sup>3</sup>.<sup>3,6,7,5</sup> O risco para susceptibilidade a infecções aumenta gradativamente com o decréscimo do número de neutrófilos circulantes,<sup>10</sup> logo contagens entre 500 e 1000 células/mm<sup>3</sup> classificam neutropenia leve, entre 100 e 500 células/mm<sup>3</sup> neutropenia grave e valores inferiores a 100 células/mm<sup>3</sup> determinam agranulocitose (Tabela II).

**Tabela II**

Classificação da Neutropenia pela contagem de neutrófilos circulantes

|                                          |                   |
|------------------------------------------|-------------------|
| Entre 500 e 1000 células/mm <sup>3</sup> | Neutropenia leve  |
| Entre 100 e 500 células/mm <sup>3</sup>  | Neutropenia grave |
| Inferior a 100 células/mm <sup>3</sup>   | Agranulocitose    |

Segundo estudos da Sociedade Americana de Infectologia<sup>6</sup>, pelo menos 50% dos pacientes neutropênicos que desenvolvem estados febris possuem um quadro infeccioso instalado; e pelo menos 20% dos pacientes que possuem neutropenia com contagem inferior a 100 células/mm<sup>3</sup> apresentam bacteremia. Dessa forma, a presença de febre em indivíduos neutropênicos constitui situação de emergência médica, na qual se faz necessária intervenção imediata por parte da equipe médica, a partir de avaliação clínica e laboratorial pertinente, na tentativa de diagnosticar a causa da febre. Se infecciosa, faz-se importante identificar o patógeno causador, assim como o possível sítio da infecção, conduzindo a ação terapêutica e evitando quadros sépticos e suas consequências.

Para Perrone e cols.,<sup>10</sup> dos pacientes que possuem infecção identificada (30%-45% da totalidade), cerca de 80% são detectadas ainda no atendimento de emergência. Esse evento permite inferir que a avaliação metódica dos pacientes com neutropenia e febre, ainda a nível emergencial, é suficiente para o diagnóstico de grande parte dos sítios de infecção, embora haja um significativo número de pacientes (55%-70% da totalidade) que, sem a identificação do foco infeccioso, já apresenta bacteremia.

A morbidade e mortalidade associada aos episódios de febre e neutropenia estão diretamente relacionadas à gravidade do quadro (contagem de neutrófilos e temperatura corporal); ao tempo de duração do estado de neutropenia \*(pacientes com tempo de neutropenia menor do que sete dias têm resposta ao tratamento primário três vezes mais eficiente do que pacientes com tempo de neutropenia maior do que quinze dias); ao tempo que separa o início da febre e a intervenção com a primeira dose de antibiótico e à presença ou não de mucosite prévia e

hipotensão. As altas taxas de bacteremia (contagem superior a 500 cfu/ml) relacionam-se com altos índices de mortalidade em pacientes neutropênicos febris.<sup>6</sup>

Complicações infecciosas em vigência de imunossupressão são comuns, potencialmente graves e representam a maior causa de morte em pacientes neutropênicos. Logo, a existência de febre deve ser considerada como um sinal claro de infecção, até que seja provado o contrário.<sup>4</sup> Contudo, há estudos<sup>6,7,10,14</sup> que enfatizam as causas não infecciosas de febre, como: hipertermia maligna, doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD), transfusões de sangue e intoxicações medicamentosas.

As infecções de etiologia bacteriana são responsáveis por cerca de 85% a 90% dos casos;<sup>10</sup> fungos são causa comum de infecção secundária em pacientes que receberam esquema de antibioticoterapia de amplo espectro, podendo também causar infecção primária.<sup>6</sup> Segundo Gençer e cols.<sup>4</sup>, a determinação dos agentes etiológicos infecciosos mais comuns varia nos diversos trabalhos estudados e de centro para centro. Para Pizzo,<sup>11</sup> microrganismos gram-positivos, tais como estafilococos coagulase negativos, lideram as causas de infecção bacteriana aguda, com cerca de 50%-60% dos casos de bacteremia. No entanto, novos trabalhos, tais como de Akova<sup>1</sup> e Gençer e cols.<sup>4</sup> sugerem o recrudescimento na incidência de organismos gram-negativos, que chegam a representar mais 50% do total de agentes isolados em casos de bacteremia, havendo destaque para o grande índice de isolamento para *Escherichia coli*. A Tabela III relaciona os principais agentes etiológicos responsáveis pelo quadro febril em neutropênicos.

**Tabela III**

Principais Agentes Etiológicos de Infecções em Pacientes Neutropênicos

|                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecção pulmonar                             | S. pneumoniae<br>K. pneumoniae<br>E. faecium<br>Enterobacter spp.<br>Citrobacter spp.<br>Othra |
| Infecção urinária                             | E. coli<br>K. pneumoniae<br>P. aeruginosa<br>Enterobacter spp.<br>Proteus spp.                 |
| Bacteremia primária sem identificação de foco | E. coli<br>P. aeruginosa<br>K. pneumoniae<br>S. pneumoniae<br>Streptococcus a-hemolítico       |
| Esofagite                                     | Candida spp.                                                                                   |
| Infecção de ferida                            | P. aeruginosa<br>Staphylococcus aureus                                                         |
| Peritonite                                    | Enterobacter spp.                                                                              |
| Abscesso perineal                             | E. coli                                                                                        |

Adaptado de GENÇER S, SALEPCI T, ÖZER S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. Journal of Infection, 2003, 47, 65-72.

Devido ao estado de imunodepressão, as manifestações clínicas que caracterizam o processo infeccioso podem estar diminuídas ou até ausentes. Não é infrequente o achado de infecção instalada em pele e mucosas, na ausência dos sinais inflamatórios típicos, focos pulmonares sem achados infiltrativos na radiografia simples de tórax, meningite com ausência de

pleocitose no líquido, infecção urinária com ausência de piúria.<sup>6</sup> Assim, torna-se imprescindível a atenção permanente na monitorização clínica, sendo de grande importância a valorização de sinais e sintomas, mesmo que discretos, manifestados com diarreia e dor nos sítios de acometimento mais comuns: periodonto, faringe, esôfago, pulmões, perineo, fundo dos olhos e pele, com destaque para os locais onde foram realizados procedimentos invasivos (implantação de cateter venoso central, cateter vesical e punção para biópsia de medula óssea).

Estratificar o risco do quadro de neutropenia febril é importante para o sucesso da conduta emergencial, a partir do embasamento no exame clínico e laboratorial, que contribuem conjuntamente para o direcionamento da intervenção terapêutica. A Tabela IV indica os principais fatores que devem ser analisados para a caracterização em alto risco de pacientes neutropênicos que apresentam quadro febril confirmado, o que, certamente, implicará hospitalização permanente e conduzirá à escolha de esquema terapêutico mais agressivo. Os portadores de doenças onco-hematológicas apresentam maior risco, pois são submetidos a regimes de neutropenia prolongados e maior toxicidade à quimioterapia e radioterapia. As hospitalizações frequentes também constituem fator de risco para a aquisição de microrganismos multiresistentes.

#### Tabela IV

Fatores que determinam estratificação em alto risco para desenvolver infecção grave

Contagem de neutrófilos inferior a 100 células/mm<sup>3</sup>  
Tempo de neutropenia maior do que 7 dias  
Rx de tórax e seios da face evidenciando condensação  
Alterações nos testes de função renal e hepática  
Presença de sinais que indicam infecção em sítio de cateter  
Ausência de evidência de recuperação medular  
Doença maligna em atividade  
Temperatura com pico superior a 39°C  
Presença de alterações neurológicas  
Dor abdominal  
Complicações associadas (hipotensão, pneumonia, hipoxemia, vômito, diarreia)

Adaptado de HUGHES, WT et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. CID, 2002;34:736.

Talcott e cols.<sup>14</sup> propuseram, em 1988, uma estratificação amplamente citada na literatura, determinada pela divisão dos pacientes em quatro grupos, de acordo com o risco de evolução para complicações mais graves. O primeiro grupo inclui pacientes onco-hematológicos ou submetidos a transplante de medula óssea. O segundo grupo é composto por pacientes com doença associada (hipotensão, coagulopatia, diabetes mellitus, insuficiências cardíaca, respiratória ou renal, dentre outras). O terceiro grupo enquadra os pacientes não hospitalizados portadores de neoplasias ativas. Finalmente, o quarto grupo, formado pelos pacientes com neoplasia, não hospitalizados, que obtiveram resposta objetiva ao tratamento quimioterápico, representando cerca de 30 a 40% do total de pacientes. Dentro dessa condição, classificam-se os grupos um, dois e três como alto risco e somente o grupo quatro como baixo risco de desenvolver bacteremia grave, apesar da existência de doença neoplásica.

Assim, numa era em que o suporte emergencial avançado coexiste com o desenvolvimento de novos patógenos resistentes aos antimicrobianos, a conduta médica deve, indubitavelmente, priorizar o diagnóstico e a estratificação eficiente do risco ante a escolha do esquema de antibioticoterapia.

#### EXAMES COMPLEMENTARES

A suspeita de infecção inerente ao quadro febril em pacientes neutropênicos torna imprescindível a complementação da investigação diagnóstica através de exames laboratoriais e de imagem ainda no âmbito emergencial, no sentido de se determinarem, o com precisão, o sítio de acometimento, o agente etiológico e a conseqüente conduta terapêutica mais sensata.

A radiografia simples de tórax faz-se importante, quando há suspeita de instalação de foco pulmonar pelo exame clínico, porém, sem necessidade da inclusão desse exame na rotina básica de monitorização do paciente<sup>7</sup>, pois apenas 1,8% dos pacientes que não apresentam evidências clínicas de doença pulmonar, possuem achados radiográficos que possam sugerir pneumonia. A tomografia computadorizada de alta resolução evidencia pneumonia em mais de 50% dos pacientes neutropênicos com febre e achados normais em radiografia simples de tórax.<sup>6</sup> A obtenção da radiografia dos seios da face segue o mesmo parâmetro da radiografia simples de tórax.<sup>7</sup>

A avaliação hematológica, renal e hidroeletrólítica são úteis no planejamento terapêutico e na monitorização de toxicidades, devendo ser realizadas periodicamente durante a antibioticoterapia.<sup>6</sup> Estudos recentes têm mostrado que episódios de bacteremia podem ser detectados precocemente pelo aumento dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR), procalcitonina produzida pela tireóide e citocinas pré-inflamatórias, incluindo interleucina 6 (IL-6) e fator alfa de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ).<sup>8,9,13</sup> Independente desses exames, deve ser realizada coleta de espécime sanguíneo de via periférica e também no cateter, caso haja acesso venoso central, sendo importantes aliados na determinação da etiologia infecciosa e direcionamento na intervenção terapêutica. A cultura de urina se faz necessária apenas quando há a existência de um ou mais dos seguintes critérios: sinais e sintomas de infecção urinária, achados anormais no exame de elementos anormais e sedimentos (piúria) ou na existência de implantação de cateter urinário.<sup>6</sup>

#### TRATAMENTO

Introduzida em 1971, a utilização de antibioticoterapia empírica intravenosa de amplo espectro, em pacientes neutropênicos, determinou a queda da mortalidade entre pacientes adultos de 60-70% para 4-6%<sup>7</sup> e permitiu a utilização de regimes mais agressivos de quimioterapia.<sup>2</sup> Determinantes para a ocorrência da infecção, relacionam-se à intensidade e duração da neutropenia e apenas em 30% da totalidade dos processos infecciosos há identificação específica do sítio e agente.<sup>10</sup> O risco de infecção é estimado em 100%, quando uma neutropenia moderada a grave acomete o indivíduo por tempo superior a sete dias.<sup>10</sup> Para a abordagem das infecções em pacientes neutropênicos febris, devem ser consideradas as mudanças etiológicas sendo que, anteriormente, as bactérias gram-negativas seriam os principais patógenos causadores de infecção. Uma mortalidade de 70% era atribuída, na década de 1970, a infecções por microrganismos gram-negativos, tais como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, entre outros. Atualmente, as bactérias gram-positivas, tais como *Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp*, *Enterococcus*, entre outras, são os principais agentes. Essa mudança epidemiológica deve-se, em parte, à diminuição de microrganismos gram-negativos na microflora intestinal, pelo uso de antibioticoterapia profilática. Além disso, o uso disseminado de cateter para acesso vascular central favoreceu o aumento de processos infecciosos por microrganismos gram-positivos.<sup>7</sup> Cerca de 60-70% das infecções atualmente documentadas microbiologicamente correspondem a bactérias gram-positivas<sup>2</sup> e cerca de 80% de todas as infec-

ções se devem a microrganismos pertencentes à flora natural do indivíduo.<sup>7</sup>

Não há regime terapêutico ideal.<sup>6</sup> A seleção do regime inicial de antibiótico deve considerar o tipo de infecção, a frequência de ocorrência, a susceptibilidade da bactéria isolada ao antimicrobiano, dados epidemiológicos, disfunção orgânica (comorbidades) e história de alergia.<sup>2</sup> Contudo, o uso indiscriminado de antibioticoterapia contribuiu para a seleção de microrganismos multidrogas-resistentes.<sup>7</sup> Cerca de 20-30% dos pacientes em utilização de antibioticoterapia empírica de amplo espectro tem seus regimes modificados em 48-96 horas.<sup>3</sup> Patógenos gram-positivos altamente resistentes são correlacionados ao uso indevido e disseminado de vancomicina, teicoplanina, linezolida e synercida.

São inúmeros os patógenos que causam episódios de febres em pacientes neutropênicos. Em pacientes de alto risco (score inferior a 21), a vancomicina pode ou não ser necessária. No primeiro caso,

administra-se vancomicina associada a cefepime, ceftazidime ou carbapenem, podendo ou não ainda associar-se um aminoglicosídeo. A indicação de administração inicial de vancomicina é necessária em situações específicas. Dentre as justificativas cita-se: quando há infecção por *Streptococcus viridans* e por alguns organismos, tais como espécies de *Bacillus* e *C. jeikeium*, os quais são susceptíveis apenas a vancomicina; suspeita de infecção relacionada a cateter; colonização por

**Tabela V**

Conduta terapêutica

| Paciente de baixo risco                                 |                                       | Paciente de alto risco                                                                                     |                                       |                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Via Oral                                                | Via Intravenosa                       |                                                                                                            | Via Intravenosa                       |                                                                                                            |
|                                                         | Monoterapia                           | Terapia Conjugada                                                                                          | Monoterapia                           | Terapia Conjugada                                                                                          |
| Ciprofloxacino<br>Amoxicilina com<br>Clavulonato        | Cefepime<br>Ceftazidime<br>Carbapenem | Aminoglicosídeo<br>acrescido de:<br>Penicilina<br>antipseudomonas<br>Cefepime<br>Ceftazidime<br>Carbapenem | Cefepime<br>Ceftazidime<br>Carbapenem | Aminoglicosídeo<br>acrescido de:<br>Penicilina<br>antipseudomonas<br>Cefepime<br>Ceftazidime<br>Carbapenem |
|                                                         |                                       |                                                                                                            |                                       | Vancomicina<br>acrescida de:<br>Cefepime<br>Ceftazidime<br>Carbapenem<br>[Aminoglicosídeo]                 |
| <b>Avaliar após 3 a 5 dias do início da terapêutica</b> |                                       |                                                                                                            |                                       |                                                                                                            |

Adaptado de HUGHES, WT et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. CID, 2002;34:730-51.

| Paciente afebril entre 3-5 dias                      |                                                                                              |                                         | Paciente febril entre 3-5 dias                       |                                                  |                                                                  | Paciente febril entre 5-7 dias                          |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Fonte etiológica identificada                        | Fonte etiológica não-identificada                                                            |                                         | Fonte etiológica identificada                        | Fonte etiológica não-identificada                |                                                                  |                                                         |
|                                                      | Baixo Risco                                                                                  | Alto Risco                              |                                                      | Alterações Clínicas Presentes                    | Alterações Clínicas Ausentes                                     |                                                         |
| ■ Ajustar regime de Antibioticoterapia mais adequado | ■ Ciprofloxacino acrescido de Amoxicilina com Clavulanato (adultos)<br>■ Cefixime (crianças) | ■ Esquema inicial de Antibioticoterapia | ■ Ajustar regime de Antibioticoterapia mais adequado | ■ Vancomicina<br>■ Mudança da Antibioticoterapia | ■ Interromper vancomicina<br>■ Manter Antibioticoterapia inicial | ■ Antifúngicos com ou sem mudança de Antibioticoterapia |
|                                                      | Interromper o tratamento                                                                     |                                         |                                                      |                                                  |                                                                  |                                                         |

Adaptado de HUGHES, WT et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. CID, 2002;34:730-51.

### Duração da Antibioticoterapia

| Paciente afebril entre 3-5 dias                                                                                                     |                                                                                                                                       |                                                                                                  | Paciente febril até 3 dias                                               |                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| ■ Contagem de Neutrófilos > 500 Células/mm <sup>3</sup> por dois dias consecutivos<br>■ Sem sítio de infecção<br>■ Cultura negativa | ■ Contagem de Neutrófilos < 500 Células/mm <sup>3</sup> por sete dias<br>■ Paciente inicialmente de baixo risco<br>■ Sem complicações | ■ Contagem de Neutrófilos < 500 Células/mm <sup>3</sup><br>■ Paciente inicialmente de alto risco | ■ Contagem de Neutrófilos > 500 Células/mm <sup>3</sup>                  | ■ Contagem de Neutrófilos < 500 Células/mm <sup>3</sup>          |
| ■ Suspende 48h após paciente afebril                                                                                                | ■ Antibioticoterapia mantida até cinco ou sete dias com paciente afebril                                                              | ■ Antibioticoterapia inicial mantida                                                             | ■ Suspende Antibioticoterapia quatro ou cinco dias depois<br>■ Reavaliar | ■ Manter Antibioticoterapia por mais duas semanas<br>■ Reavaliar |

Adaptado de HUGHES, WT et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. CID, 2002;34:730-51.

*Pneumococcus* resistentes à penicilina e a cefalosporina; *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; cultura sanguínea positiva para organismos Gram-positivos antes da identificação final e teste de susceptibilidade; hipotensão e outras evidências de acometimento cardiovascular; ocorrência de mucosite e profilaxia com quinolonas em pacientes neutropênicos afebris, antes do princípio febril. Caso não seja necessária, utiliza-se monoterapia com cefepime, ceftazidime ou carba-penem, ou a associação de um aminoglicosídeo com penicilina antipseudomonas, cefepime, ceftazidime ou carbapenem. Após três a cinco dias do início do regime, o paciente deve ser novamente avaliado.<sup>6</sup>

Estando o paciente afebril entre o terceiro e o quinto dia após o início do regime de antibioticoterapia, e a etiologia da febre identificada, é necessário ajustar o regime ao mais apropriado tratamento. Na ausência de identificação etiológica, em pacientes de baixo risco, utiliza-se mudança para ciprofloxacino acrescido de amoxicilina com clavulanato (adultos) ou cefixime (crianças), seguida da interrupção do tratamento. Em pacientes de alto risco, mantém-se o mesmo esquema inicial de antibioticoterapia.<sup>6</sup> Nas situações em que a febre persiste entre o terceiro e o quinto dia de tratamento, sem que a etiologia seja esclarecida, procede-se avaliação do paciente, nesse intervalo de tempo. Se não há alterações na condição clínica do mesmo, considera-se a interrupção da vancomicina e mantém-se o regime inicial de antibióticos. Se há progressão da doença ou se os critérios para vancomicina são encontrados, muda-se o antibiótico. Se a febre perdura entre o quinto e sétimo dia e a resolução da neutropenia não é iminente, administram-se drogas antifúngicas com ou sem mudança do esquema de antibiótico.<sup>6</sup>

Quanto à duração da antibioticoterapia em pacientes que se encontram afebris por três a cinco dias e com contagem de neutrófilos igual ou superior a 500 células/mm<sup>3</sup> por dois dias consecutivos – se não houver nenhum sítio definido de infecção e se a cultura não produziu resultado positivo – recomenda-se suspender a antibioticoterapia, na ausência de febre por tempo superior a 48 horas. Caso a contagem dos neutrófilos seja inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> por sete dias, em pacientes inicialmente de baixo risco, na ausência de complicações subseqüentes, sugere-se manter antibioticoterapia até que o paciente se mantenha afebril por cinco ou sete dias. Contudo, se a contagem dos neutrófilos do paciente é inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> por sete dias e esse era inicialmente de alto risco, antibioticoterapia deverá ser mantida.<sup>6</sup>

Em situações em que a febre é persistente por três dias, mas a contagem dos neutrófilos seja igual ou superior a 500 células/mm<sup>3</sup>, é sensata a suspensão da antibioticoterapia quatro a cinco dias depois que a contagem de neutrófilos atingir esse nível, devendo-se realizar posterior reavaliação. Entretanto, se a contagem de neutrófilos do paciente é inferior 500 células/mm<sup>3</sup>, convém reavaliar e prosseguir antibioticoterapia por mais duas semanas; avalie e considere a suspensão da terapia se nenhum foco de doença é encontrado.<sup>6</sup>

Drogas antivirais não são recomendadas para uso rotineiro, a menos que evidência clínica ou laboratorial de infecção viral seja evidente. Por outro lado, a utilização de fatores estimuladores de colônias deve ser considerada anteriormente à administração de altas doses de quimioterapia.<sup>6</sup>

O uso profilático de antibiótico não é rotina, devido à emergência de resistência aos antibióticos, exceto para o uso de sulfametoxazol-trimetoprima para prevenir pneumonia por *Pneumocystis carinii*.<sup>6</sup> Profilaxia antifúngica com fluconazol e profilaxia antiviral com aciclovir ou ganciclovir são autorizadas para pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.<sup>6</sup>

## CONCLUSÃO

Verificamos mais um paradoxo da ciência contemporânea. Se de um lado assistimos à evolução dos protocolos de quimioterapia para câncer, que permitem tratamentos extra-hospitalares e o incessante progresso do suporte em pronto atendimento nas unidades emergenciais, do outro, é factível o aumento dos índices de pacientes em regimes de neutropenia e o constante desenvolvimento de novas cepas de microrganismos multirresistentes. Nessa conjuntura, acreditamos valer o preparo dos profissionais intervencionistas, para conduta coerente e sensata em pacientes neutropênicos em vigência de febre, pautada na evidência diagnóstica clínica e laboratorial, estratificação do risco e, posterior discernimento entre os esquemas terapêuticos mais apropriados, a fim de diminuir erros e a seleção de novos organismos resistentes, causados pelos equivocados, porém muitas vezes necessários, tratamentos empíricos inadvertidos.



## SUMMARY

### HEMATOLOGICAL EMERGENCY: APPROACHMENT AND CONDUCT IN NEUTROPENIC PATIENTS WITH FEVER

*Fever in neutropenic patients is an emergency, since there is a significant decrease in immune response to stimuli. Therefore, immediate clinical evaluation and laboratory tests are mandatory to determine treatment and avoid septicemia and its complications. Neutropenia is defined as a reduction in neutrophil count as low as 500 cells/mm<sup>3</sup> or lower than 1000 cells/mm<sup>3</sup> with a tendency to counts lower than 500 cells/m<sup>3</sup>. Temperatures of 38°C or higher for over an hour should be considered fever. Bacterial infections are responsible for 85% to 90% of fever cases and account for 70% of mortality in neutropenic patients. The aim of this literature review is to define fever and neutropenia and discuss their etiology, diagnosis and treatment, according to risk stratification.*

## KEY WORDS

*neutropenic fever; risk factors; infection; emergency*

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - AKOVA, M. Etiology of bacterial infections in cancer patients in Europe: an ever changing scenario (12th ECCMID, Milan-Italy, 21–24 April Abstract no: S344). Clin Microbiol Infect 2002;8(Suppl 1):50.
- 2 - BOR, DH. Etiologies of Fever on Unknown Origin. UpToDate 8.1, 2000.
- 3 - COMETTA, A et al. Vancomycin Does Not Benefit Persistently Febrile Neutropenic People With Cancer. Clin Infect Dis 2003;37:382-389.
- 4 - GENÇER S, SALEPCIT, ÖZER S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. J Infect 2003; 47: 65–72.
- 5 - HORI, A et al. Development of Early Neutropenic Fever, With or Without Bacterial Infection, Is Still a Significant Complication After Reduced – Intensity Stem-Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2004; 10:65-72.

- 6 - HUGHES, WT et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis*, 2002;34:730-751.
- 7 - NIJHUIS, CSMO et al. Fever and Neutropenia in Cancer Patients. The Diagnostic Role of Cytokines in Risk Assessment Strategies. *Critical Reviews in Onco Hemat* 2002; 44:163-174.
- 8 - NUCCI M, PULCHERI W. Infecções no Paciente Imunodeprimido. In: SCHECHTER M, MARANGONI DV. *Doenças Infecciosas: Conduta Diagnóstica e Terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1994.
- 9 - PEDERSEN LM, BERGMANN OJ . Urinary albumin excretion and its relationship to C-reactive protein and proinflammatory cytokines in patients with cancer and febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis*, 2003; 35:491-494.
- 10 - PERRONE, J, HOLLANDER, JUDD E, DATNER, EM. Emergency Department Evaluation of Patients with fever and Chemotherapy – Induced Neutropenia. *J Emer Med* 2004;27:115-119.
- 11 - PIZZO PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893 -900.
- 12 - ROBBINS, G K. Fever in the Neutropenic Patient with Cancer. *UpToDate* 8.1, 2000.
- 13 - SUDHOFF T, GIAGOUNIDIS A, KARTHAUS M. Serum and plasma parameters in clinical evaluation of neutropenic fever. *Antibiot Chemother*, 2000; 50:10-19.
- 14 - 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.