

NEUTROPENIA FEBRIL

FEBRILE NEUTROPENIA

Gonçalo Atalaia¹, Patrícia Vasconcelos², Nuno Bragança³

RESUMO

O desenvolvimento de febre no doente com neutropenia induzida por quimioterapia mantém-se uma situação clínica muito desafiante na área oncológica.

Apesar da evolução contínua na prevenção de infeção, a neutropenia febril mantém-se como uma complicação frequente em doentes oncológicos sob quimioterapia.

Esta síndrome é considerada uma emergência médica e deverá merecer atenção clínica imediata para avaliação e administração de antibioterapia empírica e de largo espectro.

A evolução no tratamento de suporte reduziu a sua mortalidade, no entanto, esta patologia mantém-se como uma causa importante de morbilidade, mortalidade e custos no doente oncológico.

O sucesso no tratamento requer uma rápida avaliação e reconhecimento da severidade do diagnóstico. Todo o englobado determina a seleção correta da antibioterapia empírica a iniciar no doente febril e imunocomprometido – e assim reduzir o risco de mortalidade e complicações associadas a neutropenia febril.

Este artigo aborda um tema sempre atual da área médica e oncológica. Os autores têm como objetivo rever as principais características desta síndrome, bem como evolução histórica epidemiológica e abordagem diagnóstica e terapêutica, baseando-se nas revisões das *Guidelines* mais recentes de prática clínica – *American Society of Clinical Oncology* (2013), *National Comprehensive Cancer Network* (2013), *Infectious Disease Society of America* (2011) e *European Society of Medical Oncology* (2010).

Palavras-chave: neutropenia, neutropenia febril, quimioterapia, antibioterapia.

ABSTRACT

Fever development in patients with chemotherapy induced neutropenia remains a very challenging clinical situation in the oncological area.

Although the continuous evolution on infection prevention, febrile neutropenia remains a common complication on cancer patients undergoing chemotherapy.

This syndrome is considered a medical emergency and should receive immediate clinical attention for evaluation and administration of empirical large spectrum antibiotics.

Support treatment evolution reduced associated mortality, nevertheless, these syndrome remains an important cause of morbidity, mortality and financial costs in the oncologic patient.

Treatment success relies on a rapid clinical evaluation and recognition of the severity of the diagnosis. The correct patient clinical approach will determine the correct selection of empirical antibiotherapy to initiate on the febrile immunocompromised patient – and reduce the risk of associated mortality and complications associated with febrile neutropenia.

These article reviews a current syndrome on the medical and oncological field. The authors have has objective the revision of the main characteristics, as well as the historical epidemiological evolution and diagnostic and therapeutic approach, with basis on the most recent Guideline revisions of clinical practice - American Society of Clinical Oncology (2013), National Comprehensive Cancer Network (2013), Infectious Disease Society of America (2011) and European Society of Medical Oncology (2010).

Keywords: neutropenia, febrile neutropenia, chemotherapy, antibiotherapy

INTRODUÇÃO E CONCEITOS

Apesar da evolução contínua na prevenção de infeção, a neutropenia febril (NF) mantém-se como uma complicação frequente de doentes oncológicos sob quimioterapia. A mielossupressão, particularmente a neutropenia, mantém-se também como das toxicidades mais comumente relacionadas como fator limitante na administração de terapêutica sistémica antineoplásica. A NF conduz, frequentemente, a reduções de dose e adiamentos de tratamento, comprometendo o prognóstico de doença oncológica potencialmente curável.^{1,2,3}

A NF é considerada uma emergência médica e deverá merecer atenção clínica imediata para avaliação e administração de antibioterapia empírica de largo espectro. O quadro infeccioso poderá evoluir rapidamente com instabilidade hemodinâmica, sendo que é recomendado o início de terapêutica antibiótica até 1 hora após a documentação de febre.^{4,5}

Estudos iniciais demonstraram que doentes com NF, que não fossem prontamente tratados, frequentemente, evoluíam para um desfecho fatal, principalmente por bacterie-

¹ Interno do Internato Complementar de Oncologia Médica, do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

✉ santosxx2003@hotmail.com

² Interna do Internato Complementar de Medicina Interna, do Serviço de Medicina III, do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

³ Chefe de Serviço Medicina III, do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

Recebido 28/02/15; Aceite 26/05/15

mia a Gram negativos.⁶ Estudos mais recentes em doentes oncológicos com NF reportaram mortalidades na ordem de 5 a 20%, aumentando em proporção directa com o número de comorbilidades médicas e complicações infecciosas *major* do doente.⁷

Mortalidades excedendo os 50% foram reportadas, mesmo com início apropriado de terapêutica antibiótica, em doentes com choque séptico, pneumonia ou bacteriemia documentada.⁸ A evolução no tratamento de suporte reduziu a mortalidade associada a NF, no entanto, esta mantém-se uma causa importante de morbidade, mortalidade e custos no doente oncológico.

A definição de febre não é consensual. A temperatura média corporal normal de 37°C foi proposta por Carl Wunderlich em 1868, com um limite superior do normal de 38°C, acima do qual se consideraria febre.⁹ A *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) define febre num doente neutropénico como uma única medição de temperatura oral ou timpânica $\geq 38.3^\circ\text{C}$, ou uma temperatura $= 38.0^\circ\text{C}$ por mais de uma hora.⁴ A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e a *American Society of Hematology, and National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) também adotaram esta definição de febre.

Também a definição de neutropenia não é consensual. É normalmente definida como um número absoluto de neutrófilos abaixo de $1.0 \times 10^9/\text{L}$. Neutropenia grave é definida como um número absoluto de neutrófilos abaixo de $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ou um número absoluto de neutrófilos que seja expectável que diminua abaixo de $0.5 \times 10^9/\text{L}$ em 48 horas. Neutropenia severa como valor abaixo de $0.1 \times 10^9/\text{L}$. O risco de infeções bacterianas aumenta exponencialmente com valores abaixo de $0.1 \times 10^9/\text{L}$ e com uma duração da neutropenia de mais de 7 dias.

SÍNDROMES DE NEUTROPENIA FEBRIL

A *International Immunocompromised Host Society* (IIHS) classifica em 3 categorias os síndromes de NF iniciais:¹⁰

- **Infeção documentada microbiologicamente** – NF com um foco clínico de infeção e um patógeno associado.
- **Infeção documentada clinicamente** – NF com um foco clínico de infeção mas sem o isolamento de um patógeno associado.
- **Febre não explicada** – NF sem um foco clínico de infeção e sem o isolamento de um patógeno associado.

PATOGÉNESE

Fatores relacionados com a patogénese de NF incluem:⁴

- Efeito directo de quimioterapia no sistema imunológico e nas barreiras mucosas
- Falhas nas defesas do doente em relação com a doença oncológica subjacente

Sendo as mucosas do sistema gastrointestinal constituídas por epitélio em constante proliferação, são também das mais afetadas por terapêutica citotóxica antineoplásica. A mucosite induzida por quimioterapia ocorre por todo o sistema gastrointestinal e a proliferação associada da flora endógena pela corrente sanguínea já foi proposta como um mecanismo frequente no desenvolvimento de episódios de NF. Obstrução de linfáticos, vias biliares, árvore brônquica, sistema urinário ou gastrointestinal pelo(s) tumor(es) ou secundária a procedimentos cirúrgicos são também causas comuns de infeção.

Os defeitos imunológicos relacionados com os distúrbios hematológicos induzidos, associados aos efeitos immunosupressivos da quimioterapia, também contribuem para colocar o doente em maior risco de infeção. A administração de quimioterapia não só contribui para a diminuição do número de neutrófilos como provoca defeitos funcionais nas células, nomeadamente defeitos de fagocitose.

- O risco de diferentes tipos específicos de infeção é influenciado pela neoplasia subjacente e pelos défices imunológicos associados de defesa humoral ou celular.
- O risco de sepsis a organismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Capnocytophaga canimorsus* e *Babesia*) é maior em doentes com produção anormal de anticorpos – mieloma múltiplo ou leucemia linfocítica crónica, por exemplo.

Defeitos na função de células T (por exemplo, em linfomas) levam a um maior risco de infeção por organismos intracelulares (*Listeria monocytogenes*, *Salmonella*, *Cryptococcus neoformans*, e *Mycobacterium tuberculosis*). Doentes sob corticoterapia sistémica em altas doses ou com leucemia linfoblástica aguda encontram-se em maior risco de desenvolver pneumonia a *Pneumocystis jirovecii*.

EPIDEMIOLOGIA

As infeções bacterianas são a maior causa identificável no desenvolvimento de febre e infeção no doente neutropénico. No final da década de 1960 e no início de 1970 surgiram as primeiras evidências, que a rápida instituição de antibioterapia empírica reduzia a mortalidade resultante de infeção, comparativamente à estratégia expectante de aguardar resultados microbiológicos⁴. O espectro de patógenos bacterianos mais frequentemente identificados em doentes com NF também se foi alterando ao longo dos anos. A prevalência de agentes Gram negativos na década de 1960 evoluiu para uma maior prevalência de Gram positivos ao longo de 1990.^{4,11} Em 2013, o agente mais frequentemente isolado em hemoculturas foi *Staphylococcus coagulase negativo*. No entanto, na maioria dos casos não é identificado nenhum agente infeccioso.¹¹

Apenas em 20-30% dos episódios de NF se consegue identificar microbiologicamente o agente infeccioso.⁴ Frequentemente, a única evidência de infeção é a documentação de bacteriemia, que surge em cerca de 10-25% dos doentes (>30% em doentes com neutropenia severa).⁴ Cerca de 80% das infeções identificadas são atribuídas a agentes da flora endógena do doente.¹²

Gram Positive Cocci and Bacilli	Gram Negative Cocci and Bacilli	Anaerobic Cocci and Bacilli
<i>Staphylococcus spp</i> Coagulase positive (<i>Staphylococcus aureus</i>)	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp</i>	<i>Bacteroides spp</i> <i>Clostridium spp</i>
Coagulase negative (<i>Staphylococcus epidermidis</i>)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Fusobacterium spp</i>
<i>Streptococcus spp</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (Less common)	<i>Acinetobacter spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Proteus spp</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia spp</i>	<i>Peptococcus and</i> <i>Peptostreptococcus spp</i>
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>		
<i>Corynebacterium spp</i>		
<i>Listeria monocytogenes</i>		

Figura 1 - Agentes infecciosos comuns identificados em Neutropenia Febril

A evolução do espectro microbiológico no doente neutropênico surge em relação com algumas alterações na prática clínica: introdução de cateter venoso central (CVC) e outros meios invasivos terapêuticos e diagnósticos, uso de regimes de antibioterapia empírica em NF com intuito de cobertura de *Pseudomonas aeruginosa*, uso de antibioterapia profilática primariamente ativa a agentes Gram negativos e o uso de novos esquemas de quimioterapia.

Cerca de 10 a 15% das bacteriemia são polimicrobianas, com isolamento de Gram negativos em 80% destas infecções. Infecções a estes agentes tendem a ter uma evolução mais rápida do quadro clínico e estão associadas a maior mortalidade (Gram - 18% vs. Gram + 5%).¹³

Pathogens isolated from blood cultures in 499 patients with febrile neutropenia (from 2 multicentric studies).

	Nrs.	Incidence (%)	Complications (%)	Deaths (%)
<i>Gram-positives</i>	283	57	20	5
Staph. coagulase negative	138	50	15	6
Staph. aureus	25	9	24	0
Streptococcus	73	27	26	4
Pneumococcus	1	<1	-	-
Others	46	15	-	-
<i>Gram-negatives</i>	168	34	23	18
Escherichia coli	72	41	26	18
Klebsiella pneumoniae	20	11	30	10
Pseudomonas aeruginosa	42	24	19	31
Proteus sp.	2	1	-	-
Acinetobacter	4	2	-	-
Enterobacter sp.	7	4	-	-
Others	21	12	-	-
<i>Polymicrobial</i>	48	9	22	13
At least one Gram-	29	60	28	17
Only Gram+	19	40	16	5

Adapted from Klastersky et al. (2007)

Figura 2 - Agentes infecciosos e mortalidade associada em estudo Klastersky et al. 2007¹³

Apesar da abundante presença de agentes anaeróbios ao longo do trato gastrointestinal, estes são patogênicos pouco frequentes nestes doentes. Podem surgir em alguns contextos clínicos: mucosite necrotizante, celulite periodontal, abscesso peri-retal, infecção intra-abdominal ou colite neutropênica.

Atualmente, existe preocupação com o crescente aumento de agentes bacterianos multirresistentes. A resistência a metilicina e a produção de beta-lactamases de largo espectro (ESBL) são os mecanismos mais comuns de resistência antimicrobiana neste contexto. No entanto outros tipos de resistência foram descritos: resistência a vancomicina ou produção de carbapenemases.¹⁴ Não existe muita informação sobre a prevalência de bacteriemias a agentes multirresistentes em contexto de NF, no entanto, um estudo brasileiro de 2014 avaliou um total de 307 episódios de NF, dos quais foram documentadas 115 bacteriemias com agente infeccioso identificado. Destas, 33% foram causadas por agentes multirresistentes.¹⁵

R.G. Rosa et al. / American Journal of Infection Control 42 (2014) 74-6

Table 1
MDR bacteria isolated in 38 cases of bacteremia in patients with FN

Microorganism	Isolates, n (%)
<i>Gram-positive</i>	
Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci	25 (65.7)
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	1 (2.6)
Vancomycin-resistant Enterococcus faecalis	1 (2.6)
<i>Gram-negative</i>	
Escherichia coli ESBL	7 (18.4)
Klebsiella pneumoniae ESBL	3 (7.8)
Enterobacter spp	1 (2.6)
Serratia spp	1 (2.6)

NOTE. There was 1 case of polymicrobial MDR bacteremia

Figura 3 - Agentes infecciosos multirresistentes em estudo R.G. Rosa et al. 2014¹⁵

Infecção fúngica é raramente a causa de um primeiro episódio febril no doente neutropênico.¹⁶ Ocorre, mais frequentemente, no evoluir da situação clínica, como causa de febre persistente ou recorrente após a primeira semana de neutropenia. O risco de infecção fúngica invasiva aumenta com a duração e severidade da neutropenia. *Candida* spp e *Aspergillus* spp são os agentes mais comuns como causa de infecção fúngica invasiva.

As infecções virais são raras em doentes de baixo risco. Em doentes de alto risco são comuns episódios de reativação de vírus Herpes Simplex 1 e 2 ou Varicela Zóster.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Em todos os doentes oncológicos com NF deverá ser administrada terapêutica antibacteriana empírica de largo espectro, após colheita de hemoculturas, e antes de qualquer outra investigação.

Na anamnese e exame objetivo dever-se-á ter em conta que os sinais e sintomas de infecção podem estar atenuados pela inexistência de reação inflamatória, podendo a febre ser o único sinal de infecção. A investigação deve também incluir exames laboratoriais, microbiológicos e de imagem.

A história clínica deve incidir no desenvolvimento de sintomas recentes que possam indicar uma possível localização de infecção. A avaliação clínica inicial deve focar-se também na estratificação de risco do doente para complicações sérias. Alguns elementos devem ser sempre apurados: terapêutica antineoplásica até há 6 semanas; novos sintomas de órgão ou sistema; revisão completa de sistemas; história passada de infecção ou colonização (especialmente a agentes multirresistentes); história de profilaxia antibiótica e se sim, qual antibiótico; determinar se poderá existir uma causa não infecciosa para a febre e apurar comorbilidades.

O exame objetivo deverá dar ênfase a locais comuns de infecção e também a locais suspeitos pela história clínica. Locais comuns de infecção incluem: pele, zonas de inserção de CVC, cavidade oral, pulmões, abdómen, zona genital e área perianal. O exame rectal digital deve ser evitado, uma vez que a lesão da mucosa do ânus poderá criar um foco de infecção.⁴

A investigação laboratorial deve incluir: hemograma, leucograma e ionograma completos; creatinina e ureia; função hepática e transaminases; urina II; urocultura e hemoculturas.⁴ Devem ser obtidas pelo menos duas hemoculturas de duas zonas distintas de punção venosa periférica. Cada hemocultura deverá conter 20mL de volume.⁴ Em doentes com CVC, devem ser obtidas hemoculturas de cada lúmen do cateter e uma de veia periférica. Tipicamente, a cultura de sangue é repetida diariamente nos casos de febre persistente, durante os dois primeiros dias após início de antibioterapia empírica. Se as hemoculturas forem positivas, devem ser repetidas até negativarem para assegurar a resposta à terapêutica. Culturas de outros locais devem ser obtidas se clinicamente indicado.

Devem ser obtidos exames de imagem, contudo, estes não devem atrasar o início de antibioterapia. Radiografia tórax é realizada por rotina nos doentes de baixo risco, mas poderá ponderar-se tomografia axial computadorizada (TAC) de tórax como exame inicial de imagem em doentes de alto risco com sintomatologia respiratória. É importante ter em conta, que as alterações imagiológicas em radiografia tórax poderão ser mínimas ou inexistentes, mesmo em doentes com pneumonia. A TAC tórax é muito mais sensível na de-

teção de alterações no doente neutropénico. Os exames de imagem devem ser repetidos em caso de sintomatologia respiratória persistente ou a agravar. A TAC de abdómen deve ser realizada em doentes com sintomatologia abdominal que levante suspeita de colite neutropénica.⁴

A febre no doente neutropénico pode não surgir em relação com potencial infeção, visto que outros fatores podem contribuir para hiperpirexia: a neoplasia subjacente, reação a suporte transfusional com concentrado eritrocitário, síndrome de lise tumoral, hematomas, flebite/trombose, administração de agentes pirogénicos (anfotericina B ou fatores estimuladores de colónias) ou atelectasia. No entanto, todos estes são diagnósticos de exclusão.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação do risco do doente com NF permite uma orientação direta na abordagem médica e terapêutica.^{4,11,17.}

Fatores de risco preditivos para o desenvolvimento de NF podem ser divididos em três categorias: fatores relacionados com o doente, com a doença, e com o tratamento. Os fatores preditivos relacionados com o doente incluem: idade (> 65 anos), sexo feminino, obesidade, má *performance status* e mau estado nutricional.^{3,18} Os fatores relacionados com a doença incluem: níveis elevados de LDH em doença linfoproliferativa, insuficiência medular por invasão tumoral e estadios avançados da doença oncológica subjacente. Por fim, a administração de regimes de alta dose de quimioterapia, sem administração de fatores de crescimento leucocitário, em regimes de alto risco (> 20% risco de NF)¹⁹ são considerados fatores de risco preditores relacionados com tratamento.

Existindo diversos sistemas de estratificação de risco, também múltiplas organizações internacionais publicaram as suas *Guidelines* específicas em NF, incluindo a ASCO¹¹, a IDSA⁴, a NCCN¹⁷ e a *European Society of Medical Oncology* (ESMO).²⁰ Em geral, estas organizações definem o doente de baixo risco para complicações graves como: doente com neutropenia, que seja expectável durar menos de 7 dias e que não tenha comorbilidades ativas como disfunção hepática ou renal. Este grupo de doentes foi alvo de investigação abrangente em estudos randomizados, ficando demonstrado o seu baixo risco para complicações médicas graves.^{4,21,22} A maioria dos doentes sob quimioterapia dirigida a tumores sólidos está inserida neste grupo, considerando-se baixo o risco de complicações que necessitem de hospitalização.

Doentes de alto risco são considerados os que seja expectável evoluírem com neutropenia por mais de 7 dias, que tenham qualquer comorbilidade ativa, evidência de disfunção hepática ou renal, que estejam internados durante a apresentação da febre, com cancro incontrolável ou progressivo, ou risco pelo *score* de MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) <21.^{4,11,17,20}

A definição de cancro progressivo inclui qualquer doente com leucemia sem remissão completa ou qualquer doente não leucémico com evidência de progressão de doença depois de mais de dois ciclos de quimioterapia.

A malignidade subjacente contribui significativamente para a estratificação de risco no doente com NF. A maioria das neoplasias hematológicas, automaticamente categorizam o doente como de alto risco.^{23,24}

O Talcott Group e a MASCC FN Risk Index são dois utensílios validados na estratificação de risco do doente e risco de complicações decorrentes de NF.^{25,26} Doentes classifica-

dos como grupo Talcott 4 terão baixo risco, enquanto todos os outros grupos de Talcott terão alto risco de complicações¹⁹ (Fig. 4).

Talcott's Group	
Group 1	Inpatient at Onset of FN
Group 2	Outpatient with a Serious Acute Co-morbidity
Group 3	Outpatient with Uncontrolled Cancer
Group 4	Outpatient without Serious Co-morbidity or Uncontrolled Cancer

Figura 4 - Estratificação de risco em Neutropenia Febril - Talcott's Group 21

O MASCC FN Risk Index é calculado através da soma de oito características individuais do doente, com um máximo possível de 26 pontos, e qualquer score maior ou igual a 21 indica um baixo risco de complicações decorrentes de NF (Fig. 5).

Characteristic	Score
Burden of illness: no or mild symptoms	5
Burden of illness: moderate symptoms	3
Burden of illness: severe symptoms	0
No hypotension (systolic BP >90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor/lymphoma with no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status (at onset of fever)	3
Age <60 years	2

Scores ≥ 21 are at low risk of complications.

Points attributed to the variable "burden of illness" are not cumulative. The maximum theoretical score is therefore 26.

Figura 5 - Estratificação de risco em Neutropenia Febril - MASCC FN risk index 22

Este índice consegue distinguir entre doentes de baixo e de alto risco em 98% e 86% dos casos.²⁵ Poderá também ser usado para cálculo ponderado de mortalidade consoante a estratificação de risco: 29% vs. 9% vs. 2% para MASCC de ≤ 15 , 16-20 e ≥ 21 , respectivamente.²⁶

TRATAMENTO

A antibioterapia empírica deve cobrir agentes bacterianos Gram positivos e Gram negativos. Apesar da maior prevalência atual de agentes Gram positivos, os Gram negativos estão muito associados a sepsis e a maior mortalidade.^{4,11}

Doentes de baixo risco:

A ocorrência de complicações médicas, neste grupo particular, vai até 11% segundo estudos de validação de risco ou de sistemas estratificação de risco.¹¹ Doentes categorizados com Talcott Group 4 ou com um MASCC *score* ≥ 21 poderão ser considerados candidatos a tratamento de ambula-

tório, após um período de observação hospitalar, ou breve internamento hospitalar. Este período de tempo deverá ser o suficiente para garantir a estabilidade clínica do doente e a capacidade de tolerar a antibioterapia administrada. As *guidelines* da ASCO recomendam um período de pelo menos 4 horas em ambiente hospitalar.¹¹

Nestes doentes, a terapêutica antibiótica oral empírica a iniciar é um beta-lactâmico e uma fluoroquinolona. Por exemplo, amoxicilina com ácido clavulânico (500mg + 125mg, 3x/dia) + ciprofloxacina (750mg, 2x/dia) ou levofloxacina (750mg, 1x/dia).^{4,11} Doentes sob profilaxia antibiótica com fluoroquinolona não devem iniciar um esquema empírico com este grupo de antibióticos^{4,20}, mas sim um esquema de antibioterapia endovenosa de forma a existir uma cobertura adequada para *Pseudomonas aeruginosa*. Poderá ser razoável administrar terapêutica antibiótica endovenosa em contexto ambulatorio, desde que o doente integre todos os critérios para se manter no grupo de baixo risco de complicações. Se o doente tiver documentada alergia a penicilina, a clindamicina (300mg, 4x/dia) e a cefixima (400mg, 1x/dia) são alternativas viáveis.

Em contexto ambulatorio deverá ser mantido um seguimento adequado, com contacto telefónico pelo menos diário, para garantir a evolução para apirexia. A ASCO recomenda reavaliação clínica do doente às 72 horas após alta hospitalar. Se o doente não estiver apirético em 2-3 dias após o início de antibioterapia empírica deverá ser reavaliado para identificação de um novo foco infeccioso ou da progressão de um foco conhecido. A terapêutica deverá ser ajustada segundo os exames microbiológicos e mantida até o número absoluto de neutrófilos recuperar acima de $0.5 \times 10^9/L$.

A duração da terapêutica antibiótica em doentes com infeção documentada clínica ou microbiologicamente depende da clínica e do agente infeccioso. Em geral, a terapêutica é mantida até ocorrer reconstituição mielóide, definida por recuperação do número absoluto de neutrófilos para mais de $0.5 \times 10^9/L$.

A duração do tratamento em doente com febre não explicada é definida pela resposta à terapêutica, caracterizada por apirexia e reconstituição mielóide. Apirexia mantida é definida como um período sem febre de 4 a 5 dias em doentes de alto risco e 2 a 3 dias em doentes de baixo risco.⁴ Assim, a duração de terapêutica em doentes de baixo risco com culturas negativas poderá ser suspensa após 2 dias de apirexia depois do número absoluto de neutrófilos tiver recuperado. Caso contrário, a terapêutica antibiótica deverá ser mantida durante 5 a 7 dias de apirexia.²⁰

A maioria das infeções documentadas clínica ou microbiologicamente necessitam de 10-14 dias de terapêutica antibiótica, o que normalmente ultrapassa o tempo necessário para ocorrer reconstituição mielóide.

Doentes de alto risco:

Em doentes de alto risco é imperativa a suspeita de *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), e sepsis durante a avaliação inicial. A SIRS é definida pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios: temperatura $>38^\circ C$ ou $<36^\circ C$, frequência cardíaca >90 bpm, frequência respiratória >20 cpm, $PaCO_2 <32$ mmHg. Para todos os doentes com história de exposição a terapêutica antineoplásica nas últimas 6 semanas (ou uma condição de insuficiência medular conhecida) e com critério de SIRS, deverá admitir-se a possibilidade de síndrome de sepsis neutropénica e deverá ser tratado emergentemente, de preferência em ambiente

de cuidados intensivos.^{4,5,27}

A IDSA recomenda o início de antibioterapia empírica endovenosa de largo espectro e com cobertura para *pseudomonas aeruginosa*, como: cefepime (2g ev, 3x/dia), ceftazidima (2g ev, 3x/dia), imipenem-cilastatin (500mg ev, 4x/dia), meropenem (1g ev, 3x/dia), ou piperacilina-tazobactam (4.5g ev, 4x/dia).⁴

Agentes glicopeptídeos (vancomicina ou teicoplanina) não estão recomendados como terapêutica empírica inicial, pois a sua adição aos esquemas empíricos não revelou benefício clínico,^{28,29} como redução de mortalidade, e está associado a aumento de toxicidade.²⁹ Esta cobertura a Gram positivos poderá estar indicada em algumas situações clínicas como: instabilidade hemodinâmica, infeção a Gram positivos identificada em hemocultura, suspeita de infeção de CVC, infeção cutânea, pneumonia ou mucosite severa.⁴ Não está provado que a combinação empírica de um beta-lactâmico com um aminoglicosídeo, melhore a sobrevida dos doentes de alto risco com NF, estando até associado a aumento de toxicidade.^{30,31} No entanto, os aminoglicosídeos podem ser usados empiricamente durante episódios de instabilidade hemodinâmica.

A maioria dos doentes alérgicos à penicilina tolera cefalosporinas, com exceção de doentes com reações de hipersensibilidade imediata, aos quais não deverá ser administrado antibioterapia do grupo beta-lactâmico ou carbapenems. Alternativas incluem: ciprofloxacina com clindamicina ou vancomicina com aztreonam.^{4,11}

A terapêutica antibiótica iniciada empiricamente deverá ser mantida até resolução dos sinais e sintomas que levaram ao diagnóstico de NF. Se vancomicina ou outro agente para cobertura de Gram positivos foi iniciado empiricamente, pode ser descontinuado ao fim de 48h se não existir evidência de infeção por estes agentes.^{4,11} Em contexto de febre não explicada que resolveu, o esquema antibiótico iniciado deverá ser continuado por um mínimo de 2 ou 3 dias de apirexia se houver recuperação mielóide. Se um agente infeccioso for identificado, a antibioterapia deverá ser continuada pelo menos durante o tempo indicado para a infeção específica e até o número absoluto de neutrófilos for maior de $0.5 \times 10^9/L$. A terapêutica poderá passar de endovenosa a oral em doentes em quem a recuperação mielóide já ocorreu, mas que ainda necessitam cumprir antibioterapia para a infeção específica.^{4,11}

Como referido anteriormente, o aumento de incidência de resistência a antibióticos é uma crescente preocupação no contexto de NF. O aumento da sua frequência está relacionado com os seguintes fatores de risco: infeção passada por um organismo bacteriano, uso recente de antibióticos – incluindo profilaxia – e internamento em unidades com alta prevalência de agentes multirresistentes.⁴ A bactéria resistente mais comum é o *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA), o qual é tratado com vancomicina, linezolid, ou daptomicina (não deve ser usado em infeção respiratória a MRSA, pois raramente atinge concentrações terapêuticas nas vias aéreas e pulmões). O linezolid e a daptomicina são ambos usados em casos de *Vancomycin-resistant Enterococci* (VRE). As opções terapêuticas para organismos produtores de ESBL são escassas, tornando o seu tratamento difícil. Normalmente respondem a terapêutica com carbapenems, no entanto são resistentes a agentes produtores de carbapenamase, os quais necessitam de colistina ou tigeciclina.⁴

No caso de febre persistente após 5 a 7 dias de terapêutica antibiótica empírica sem agente etiológico identificado,

deverá considerar-se o início de terapêutica antifúngica empírica. Infecção fúngica invasiva deverá ser considerada com o aparecimento de nódulos ou infiltrados pulmonares observados em radiografia tórax ou TAC de tórax. O agente antifúngico empírico a ser considerado deverá ser o voriconazole ou a anfotericina B.⁴

Doentes com CVC têm risco aumentado de NF. O CVC poderá ser a fonte de infecção quando as culturas de cateter se encontram positivas pelo menos 2 horas antes das culturas retiradas de acessos periféricos.⁴ A IDSA recomenda a remoção do CVC se a NF está associada a: *staphylococcus aureus*, *pseudomonas aeruginosa*, ou *candida spp.* Outras indicações incluem: sepsis com instabilidade hemodinâmica, endocardite, ou bacteremia persistente apesar de antibioterapia adequada após 72 horas. Tipicamente, mantém-se antibioterapia pelo menos 14 dias após a remoção do CVC e negatificação das hemoculturas.

FATORES ESTIMULADORES DE COLÓNIAS

Não está recomendado o uso profilático de fatores de crescimento leucocitário (G-CSF – *granulocyte colony stimulating factor* ou GM-CSF – *granulocyte macrophage colony stimulating factor*) como profilaxia primária se o risco de NF for <20%. Doentes com risco antecipado de NF >20% beneficiam de fatores estimuladores de colónias.¹⁹ O benefício na profilaxia primária está relacionado com redução de hospitalizações e infeções documentadas por NF.³² Atualmente, não

há qualquer indicação para o uso de fatores estimuladores de colónias em doentes que estão já a evoluir com neutropenia da quimioterapia.³³ O uso destes fármacos em doentes com NF é muito controverso. Alguns estudos revelaram que, de fato, estes fármacos diminuem a duração da neutropenia, da febre e do tempo de hospitalização, no entanto, sem se correlacionar com uma melhoria na sobrevida.³⁴ As diretrizes atuais da ASCO indicam o uso destes agentes em casos selecionados de NF, com alto risco de complicações e muitos fatores de risco para uma má evolução clínica.

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de febre no doente com neutropenia induzida por quimioterapia mantém-se uma situação clínica muito desafiante na área oncológica. A eficácia do tratamento de NF teve uma grande evolução, como é possível verificar pela decrescente mortalidade desde os anos 70. Existem diversos instrumentos de cálculo e estratificação de risco de complicações decorrentes de NF. O sucesso no tratamento requer uma rápida avaliação e reconhecimento da severidade do diagnóstico. Depende de uma história clínica e exame objetivo detalhados e conhecimento dos fatores de risco de NF. Todo o englobado determina a seleção correta da antibioterapia empírica a iniciar no doente febril e imunocomprometido – e assim reduzir o risco de mortalidade e complicações associadas a NF.

BIBLIOGRAFIA

1. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: Risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004; 100:228-37.
2. Lyman GH, Dale D, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose intensity in aggressive non-Hodgkin lymphoma: a nationwide study. *J Clin. Oncol*. 2004; 22:4302-11.
3. Schwenkglenks M, Jackisch C, Constenla M, Kerger JN, Paridaens R, Auerbach L, et al. Neutropenic event risk and impaired chemotherapy delivery in six European audits of breast cancer treatment. *Support Care Cancer*. 2006; 14:901-9.
4. 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:e56-93.
5. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2012;20:43-9.
6. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966; 64:328-340.
7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006; 106:2258-2266.
8. Malik I, Hussain M, Yousuf H: Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J Infect*. 2001; 42:120-125.
9. Wunderlich CA, Seguin E. *Medical thermometry and human temperature*, New York: William Wood & Co; 1871.
10. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis*. 1990;161:397-401.
11. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:794-810.
12. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 77:707.
13. Klastersky J, Ameye J, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30S:S51-9.

14. Bown EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:545-53.
15. Rosa RG, Goldani LZ, Santos RP. Risk factors for multidrug-resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia: a cohort study. *Am J Infect Control*. 2014;42:74-6.
16. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26:5684-8.
17. National Comprehensive Cancer network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2013.
18. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*. 2005; 10:427-37.
19. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-205.
20. Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v252-6.
21. 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.
22. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R. 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.
23. Lee JH, Lee KH, Lee JH, Kim DY, Kim SH, Lim SN, et al. Decrease incidence of febrile episodes with antibiotic prophylaxis in the treatment of decitabine for myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2011;35:499-503.
24. Bow EJ. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 2009;46(3):259-68.
25. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk index score. *Support Care Cancer*. 2004;12:555-60.
26. Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter? *Support Care Cancer*. 2011;19:1001-8.
27. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
28. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993;328:1323-32.
29. Dompeling EC, Donnelly JP, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, De Pauw BE. Early identification of neutropenic patients at risk of gram positive bacteraemia and the impact of empirical administration of vancomycin. *Eur J Cancer*. 1996;32A:1332-9.
30. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, Lazarus HM, Reed MD, Sinclair JW, et al. Ciprofloxacin plus piperacilin compared with tobramycin plus piperacilin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 2002;137:77-87.
31. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, Samonis G, Christodoulou C, Chrysanthopoulou S, et al. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1146-56.
32. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25:3158-67.
33. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, Ebbert LP, Johnson PS, Mailliard JA, et al. Granulocyte colony stimulating factor in severe chemotherapy-induced febrile neutropenia. *N Engl J Med*. 1997;336:1776-80.
34. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, Bishop J, Stuart-Harris R, Wolf M, et al. Filgrastin in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med*. 1994;121:492-501.