

A RELEVÂNCIA CLÍNICA DA TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA PARA NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

SANTOS, Thays Campanelli; TALARICO, Silvia Toledo

dween.thays@gmail.com

Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz

Resumo: A neutropenia febril é uma emergência clínica de alta gravidade em pacientes portadores de neoplasia maligna. Seu desenvolvimento frequentemente é predisposto pela terapia citotóxica instituída no tratamento do câncer, como exemplo o uso de quimioterápicos, glicocorticoides e o uso de dispositivos intravenosos implantados em sítio periférico ou central. Neutropenia denomina-se como uma depleção da contagem total de neutrófilos em amostra sanguínea periférica, menor 500 células/mm³ ou entre 500 células/mm³ - 1000 células/mm³, com tendência a queda progressiva no intervalo de dias subsequentes. Febre em pacientes neutropênicos é definida como uma temperatura isolada de 38,3 graus Celsius ou como uma temperatura sustentada por mais de uma hora de 38 graus Celsius (CHABNER; LONGO, 2015). O diagnóstico e a instituição do tratamento farmacológico devem ser feitos em caráter emergencial, visto que a evolução clínica comumente é rápida, de alta complexidade e mortalidade. Após a coleta de culturas, é preconizado a instituição de terapia antimicrobiana empírica de amplo espectro para descalonamento futuro guiado por cultura.

Palavras-chave: Neutropenia febril. Antimicrobiano. Câncer.

Abstract: Febrile neutropenia is a clinical emergency of high severity in patients with malignant neoplasm. Its development is often predisposed by cytotoxic therapy instituted in the treatment of cancer, such as the use of chemotherapy, glucocorticoids and the use of intravenous devices implanted in peripheral or central site. Neutropenia is referred to as a depletion of the total neutrophil count in a peripheral blood sample, lower than 500 cells / mm³ or between 500 cells / mm³ - 1000 cells / mm³, with a tendency for progressive decrease in the subsequent days interval. Fever in neutropenic patients is defined as an isolated temperature of 38.3 degrees Celsius or as a sustained temperature of over an hour of 38 degrees Celsius (CHABNER; LONGO, 2015). The diagnosis and the institution of the pharmacological treatment should be done in an emergency, since the clinical evolution is usually fast, of high complexity and mortality. After the collection of cultures, it is recommended the institution of broad spectrum empirical antimicrobial therapy for future culture-guided descaling.

Keywords: Febrile neutropenia. Antimicrobial. Cancer.

1 INTRODUÇÃO

Pacientes portadores de câncer tem como abordagem terapêutica neoadjuvante ou adjuvante o emprego de drogas com caráter citotóxico, visando a erradicação de células malignas locais ou circulantes, que podem gerar metástases (NASCIMENTO, 2012).

Tal terapia predispõe pacientes portadores de neoplasia às infecções ao suprimir a produção de neutrófilos e ao exercer efeito citotóxico no epitélio do trato gastrointestinal, gerando a lise tegumentar, facilitando a infiltração e disseminação de patógenos através da circulação sanguínea. A complicação clínica relevante que comumente acomete pacientes com este perfil em vigência do tratamento quimioterápico é a neutropenia febril que dentre as problemáticas existentes, a de suma relevância clínica é o acometimento de infecções invasivas graves, que compreende infecções bacterianas, virais ou fúngicas e pode acarretar em óbito (ROSA, 2012).

Devido à complexidade de diagnóstico inicial, rápida evolução do quadro clínico e alta taxa de mortalidade a terapia antimicrobiana empírica é instituída com antimicrobianos de amplo espectro em níveis terapêuticos (ROSA, 2012).

O presente trabalho tem como objetivo a revisão literária da terapia antimicrobiana empírica para neutropenia febril em pacientes oncológicos.

2 DESENVOLVIMENTO

O emprego de quimioterápicos em pacientes portadores de neoplasias malignas tem como mecanismo de ação o bloqueio na síntese e replicação do ácido desoxirribonucleico objetivando a redução das células portadoras de malignidade. A terapêutica empregada frequentemente suprime o sistema hematopoiético devido a depleção de células do sistema fagocítico contemplado no organismo, rompendo a barreira de defesa e prejudicando assim, os mecanismos protetores do hospedeiro humano (NASCIMENTO, 2012).

Os neutrófilos são produtos resultantes da mielopoese que representam a maior população de defesa sistêmica circulante, possuem a vida média na circulação sanguínea de seis horas, podendo migrar para diversos tecidos do organismo humano e atuam como a primeira linha de defesa contra infecção e ou inflamação, pois apresentam o primeiro componente celular da resposta inflamatória e tem um papel chave na imunidade inata. A supressão de neutrófilos impede a resposta inflamatória às infecções, permitindo a invasão e multiplicação de micro-organismos e em pacientes oncológicos a ocorrência de neutropenia alterna de 10 a 50 % em tumores sólidos e pode acometer até 80% dos pacientes acometidos por tumores hematológicos. Tal mecanismo ocorre sem a presença de sintomas clínicos ou com sintomatologia sutil (ROSA, 2012).

2.1 Neutropenia febril

A neutropenia febril origina-se através depleção da contagem total de neutrófilos em amostra sanguínea periférica, menor 500 células/ mm³ ou entre 500 células/ mm³ -

1000 células/mm³, com tendência a queda progressiva no intervalo de dias subsequentes e o aparecimento de hipertermia (ROSA, 2012).

Febre é considerada como uma temperatura isolada de 38,3 graus Celsius ou como uma temperatura sustentada por mais de uma hora de 38 graus Celsius (CHABNER; LONGO, 2015).

2.2 Etiologia microbiológica prevalente

A taxa de infecção decorrente de micro-organismos em pacientes portadores de neutropenia febril já evidenciada clinicamente chega até 30% dos casos e os sítios de maior prevalência são trato gastrointestinal, pulmonar e tegumentar (ROSA, 2012).

Atualmente a etiologia microbiológica prevalente em febre neutropênica deriva-se principalmente de populações bacterianas gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* e *Capnocytophaga* spp.; Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* e fúngicas como *Candida* sp e *Aspergillus* sp. Dentre os micro-organismos que apresentam resistência ao antimicrobiano, destacam-se as produtoras de beta-lactamases de amplo espectro pertencentes à família das enterobactérias, Gram-negativas produtoras de carbapenemases, *Staphylococcus* sp resistentes a meticilina e enterococos resistente à vancomicina (ROSA, 2012).

2.3 Estratificação de neutropenia febril

Em meados dos anos 80, notou-se que a febre neutropênica apresentou progressões clínicas distintas entre as pessoas acometidas pela morbidade. Sendo assim, a partir desta observação, iniciaram-se estudos retrospectivos e prospectivos com a finalidade de identificar e estratificar os riscos destes pacientes. Devido a diversidade de dados originados dos estudos existentes, no ano de 2000, foi proposto um estudo prospectivo multicêntrico guiado pela Seção de Infecção da Associação Multinacional de Cuidado e Suporte ao Câncer (MASCC) em instituições cujo perfil continha pacientes portadores de morbidade oncológica, visando a padronização internacional da estratificação de neutropenia febril. Tal estudo leva em consideração a clínica do paciente, idade, presença de doença pulmonar obstrutiva crônica e tipo de neoplasia como observado na Tabela 1. (VÊNANCIO, 2013).

De acordo com o estudo, correlacionam-se as características tabuladas com o paciente atendido e realiza-se a somatória dos pontos, tendo como pontuação máxima 26 pontos. É classificado como alto risco o doente que apresenta a somatória inferior a 21 pontos e baixo risco o que apresenta pontuação igual a 21 pontos ou superior (ROSA, 2012).

Tabela 1 Estratificação de risco de neutropenia febril a partir do estudo guiado pela Seção de Infecção da Associação Multinacional de Cuidado e Suporte ao Câncer (MASCC)

Características	Pontuação
Intensidade da doença: ausência de sintomas ou sintomas leves	5
Ausência de hipotensão arterial (PAS menor que 90 mmHg)	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou malignidade hematológica sem infecção fúngica anterior	4
Ausência de desidratação	3
Intensidade da doença: sintomas moderados	3
Febre de início ambulatorial	3
Idade menor que 60 anos	2

Fonte: FREIFELD *et al.*, 2011.

2.4 Complicações originadas pela neutropenia febril

O doente oncológico portador de febre neutropênica tende a desenvolver complicações secundárias que afetam a qualidade de vida do paciente e interferem na terapia citotóxica, que pode sofrer postergação e alteração no regime quimioterápico. A durabilidade do quadro neutropênico tem fator determinante no desenvolvimento e complexidade das moléstias, visto que menos de 30 % dos portadores de neutropenia inferior a uma semana desenvolvem febre ou outro sinal clínico referente a processo infeccioso e portadores da morbidade prolongada tem o prognóstico favorável a infecções e óbito (PASQUALOTTO, 2004).

2.5 Terapia antimicrobiana empírica

A implementação da terapêutica antimicrobiana empírica em pacientes de baixo risco poderá ser realizada em regime ambulatorial ou hospitalar dependendo do critério clínico específico (BELESSO *et al.*, 2010).

Para determinar a abordagem terapêutica antimicrobiana é necessário estratificar os patógenos que apresentam maior incidência e virulência e a classificação do grau de risco em que o paciente se enquadra. A implementação da terapia antimicrobiana empírica em pacientes de baixo risco poderá ser realizada em regime ambulatorial ou hospitalar dependendo do critério clínico específico. A terapêutica recomendada de primeira escolha por via oral compreende o antimicrobiano ciprofloxacino concomitante com amoxicilina e ácido clavulânico. Poderá ser prescrita a terapia de segunda escolha com ciprofloxacino

concomitante com clindamicina ou monoterapia com levofloxacino ou ciprofloxacino, porém esta prática comumente utilizada tem menos referências; a terapêutica endovenosa é recomendada para o paciente que apresenta critérios impeditivos em regime ambulatorial, sendo utilizado como agente antimicrobiano em esquema de monoterapia com cefepima, piperacilina com tazobactam, imipenem ou meropenem. A terapêutica antimicrobiana empírica para pacientes neutropênicos de alto risco recomendada consiste em regime hospitalar com monoterapia endovenosa contendo cefepima, ou piperacilina com tazobactam. Poderão ser adicionadas à terapia outras classes antimicrobianas como aminoglicosídeo, fluoroquinolona e/ou vancomicina caso haja falha terapêutica proveniente de resistência bacteriana. A presença de sintomatologia gastrointestinal explicitando dois episódios ou mais de evacuações líquidas, distensão abdominal sugere o quadro de infecção por *Clostridium difficile*, sendo assim a terapia empírica com metronidazol também é empregada. A terapia antifúngica empírica deve ser empregada em pacientes de alto risco que mantiverem presença de hipertermia persistente sem foco durante quatro a sete dias após a instituição do tratamento antimicrobiano. Dentre os medicamentos antifúngicos é recomendado o uso dos seguintes agentes: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina e caspofungina (ROSA, 2012).

2.6 Tempo de terapia antimicrobiana

O esquema terapêutico antimicrobiano deve contemplar o agente agressor, quando esclarecido por meio de cultura, e o local acometido. O emprego da terapia é recomendado durante a vigência da neutropenia febril até o período de recuperação neutrofílica e a ausência de febre por um período de 24 a 48 horas. As moléstias causadas por micro-organismos sediadas em de via aérea inferior, corrente sanguínea e tecidos moles tem a recomendação de 10 a 14 dias de regime terapêutico (ROSA, 2012).

2.7 Resistência bacteriana

O emprego sistêmico da terapia antimicrobiana em larga escala, o uso de maneira incompatível com a indicação e o processo de evolução regida pelo princípio evolutivo da adaptação genética pode gerar resistência microbiana. A resistência aos medicamentos antimicrobianos pode ocorrer por dois mecanismos, sendo o primeiro natural, que compreende no impedimento da atividade bactericida ou bacteriostática do antimicrobiano devido à ausência de sítio de ligação do micro-organismo ou a existência de componente estrutural celular específico; o segundo mecanismo caracteriza-se de maneira adquirida e compreende na pressão seletiva de patógenos geneticamente adaptados (SILVA, 2008).

A ocorrência de microbiota resistente tem como problemáticas o aumento dos custos relacionados ao tratamento médico devido o tempo de permanência hospitalar e o risco elevado de morbimortalidade (SILVA, 2008).

2.8 Terapia adicional com fatores estimuladores de crescimento granulocítico

A terapêutica profilática de fármacos com perfil estimulador de colônia granulocítica pode ser contemplada como terapia adjuvante no tratamento para neutropenia febril, porém o uso é recomendado para pacientes em vigência de protocolo quimioterápico o qual haja o prognóstico de 20 % ou mais da morbidade. O emprego desta terapêutica não demonstrou relevância na redução do índice de morte (ROSA, 2012).

3 CONCLUSÃO

O presente artigo teve como temática a atualização da terapêutica antimicrobiana empírica para pacientes oncológicos. Observa-se um consenso quanto a estratificação internacional dos riscos de neutropenia febril com a elaboração dos critérios MASCC que norteia em relação a terapia antimicrobiana empírica, regime de administração, sendo ambulatorial ou internação e tempo de terapia. Tais estratégias visam a diminuição de morbidades decorrentes da febre neutropênica, atrasos e alterações nos regimes quimioterápicos em pacientes oncológicos, redução dos custos do tratamento e redução da taxa de óbito dos pacientes.

REFERÊNCIAS

BELLESO, M.; COSTA, S. A.; CHAMONE, D. A. F.; LLACER, P. E. D. Triage para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 402 – 408, 2010.

CHABNER, B. A.; LONGO, D. L. *Manual de oncologia de Harrison*. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

FREIFELD, A. G.; BOW, E. J.; SEPKOWITZ, K. A.; BOECKH, M. J.; ITO, J. I.; MULLEN, C. A.; RAAD, I. I.; ROLSTON, K. V.; YOUNG, J. A. H.; WINGARD, J. R. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 4, p. e56–e93, 2011.

NASCIMENTO, T.G. *Neutropenia e qualidade de vida em mulheres com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico*, 2012. Ribeirão Preto, 2012. Mestrado em (enfermagem). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto 2012.

PASQUALOTTO, A. C. *Neutropenia febril*. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, Porto Alegre, v. 1, n. 3, p. 9 – 21, 2004.

ROSA, R. G. *Impacto da aderência ao programa de controle de antimicrobianos na mortalidade de pacientes com neutropenia febril*, 2012 Porto alegre, 2012. Mestrado em (medicina). Universidade federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 2012.

SILVA, E.U. *Melhoria da qualidade, redução dos custos e controle da resistência bacteriana. Prática hospitalar*, Belo Horizonte, v.10, n.57, p.101-106, 2008.

VENÂNCIO, I. M. S. *Neutropenia febril em doentes oncológicos*. 2013. Mestrado em Medicina. Porto: Universidade do Porto, 2013.