

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

NEUTROPENIA FEBRIL

INTRODUÇÃO

A febre ocorre frequentemente durante a neutropenia induzida pela quimioterapia. Aproximadamente 10%–50% dos pacientes com tumores sólidos e cerca de 80% aqueles com malignidades hematológicas irão desenvolver neutropenia febril durante os ciclos de quimioterapia. A maioria dos pacientes não terá etiologia infecciosa documentada. A fonte infecciosa é identificada em 20%–30% de episódios febris e os locais mais comuns de infecção correspondem à pele e ao trato respiratório.

As bactérias são os patógenos mais comumente identificados em neutropênicos. Anteriormente, aquelas gram negativas eram os principais agentes. No entanto, após a ampliação do uso de cateteres centrais, uso de antibióticos de amplo espectro e uso de profilaxias, houve aumento progressivo dos casos associados às bactérias gram positivas.

Atualmente, as bactérias gram positivas correspondem aos patógenos mais comuns. No entanto, as bactérias gram negativas estão geralmente associadas com as infecções mais graves. A infecção fúngica é raramente associada ao primeiro episódio de febre em neutropênicos. Mais comumente, é causa de neutropenia febril persistente ou recorrente.

A infecção viral, especialmente associada ao herpes vírus, ocorre mais comumente em pacientes de alto risco com neutropenia e é minimizada pelo uso de profilaxia.

A febre no neutropênico é definida como temperatura isolada (única medida), de 38,3 graus Celsius ou sustentada de 38 graus (duas tomadas em intervalo de 1 hora). As atuais recomendações para avaliação, tratamento e profilaxia são estruturadas na avaliação de risco. Decisões em torno da escolha do regime antibiótico empírico, a necessidade de antibioticoterapia venosa e de internação hospitalar devem ser tomadas após a devida classificação de risco de complicações infecciosas graves.

1. OBJETIVO

Fornecer subsídios, aos profissionais médicos e de enfermagem do Hospital Santa Izabel, a respeito da abordagem diagnóstica e terapêutica da neutropenia febril.

2. APLICAÇÃO

Unidades de cuidados de adultos e crianças (Ambulatório de Oncologia, Emergência, Unidades de Internação e Unidades de Terapia Intensiva).

3. TERMOS E DEFINIÇÕES

Neutropenia – contagem total de neutrófilos < 500/

μL ou < 1.000/ μL , com estimativa de queda a patamar <500 células/mm³ nos dois dias subsequentes.

MASSC - Associação Multinacional para Terapêutica de Suporte em Câncer. O Índice de risco MASSC é um instrumento validado para medir o risco de complicações médicas (ex.: hipotensão, insuficiência respiratória e CIVD) relacionadas com neutropenia febril. A pontuação máxima possível é de 26. A pontuação maior ou igual a 21 prevê os pacientes de baixo risco e com mortalidade de 2%. E aquela inferior 21 prevê os pacientes com alto risco de complicações médicas graves e com a mortalidade de 9%.

4. DESCRIÇÃO DO PROTOCOLO

4.1 Elegibilidade

4.1.1 Critérios de inclusão: paciente com relato de febre, com neoplasia em quimioterapia, ou doença hematológica ou transplante hematopoiético.

4.1.2 Critérios de exclusão: cuidados paliativos exclusivos.

4.2 Condutas

4.2.1 Avaliação Inicial

- Obter uma história clínica minuciosa, atentando-se ao uso de profilaxias, último internamento, uso prévio de antibióticos, dia da última quimioterapia, comorbidades e medicações em uso.

- Realizar um exame clínico detalhado, com atenção à presença de lesões em cavidade oral, região perianal e perivaginal, lesões cutâneas e exame neurológico. Pacientes neutropênicos não devem ser submetidos a toque retal.

- Solicitar hemograma completo e exames complementares, conforme indicado pelo protocolo de sepse.

- Radiografia de tórax pode não apresentar achados em pacientes neutropênicos com sintomas pulmonares. Tomografia de tórax pode ser considerada em pacientes de alto risco e com radiografia de tórax sem alterações. Exames de imagem de outros sítios (crânio, seios de face e abdome total) devem ser realizados de acordo com sintomas sugestivos ou outros fatores de risco.

4.2.2 Precauções

- Os pacientes com neutropenia, exceto aqueles em programação de transplante, não precisam ser colocados em uma sala de um único paciente.

- Indicar dieta para neutropênico, com alimentos bem cozidos. Carne deve ser evitada. Frutas e legumes frescos podem ser oferecidos sem cozimento prévio.

- Termômetros retais, enemas, supositórios e exame retal são contraindicados.
- Realizar a higiene oral com clorexidina aquosa. Evitar a escovação e uso de fio-dental.
- Manter precaução básica.

4.2.3 Estratificação de Risco

- Conforme Algoritmo 9.1
- Pacientes classificados como baixo risco são aqueles com previsão de neutropenia severa (neutrófilo < 100 células/mm³) de curta duração (< 7 dias), sem história de internamento recente e sem deterioração da performance status. Devem manter as comorbidades compensadas e não apresentar disfunção orgânica. O índice de risco MASSC deve ser superior ou igual a 21.
- Pacientes de alto risco são aqueles com previsão de neutropenia severa (neutrófilo < 100 células/mm³) prolongada (> 7 dias) ou com história de internamento recente. Podem apresentar disfunção orgânica (renal ou hepática) e sinais de instabilidade clínica (ex.: instabilidade hemodinâmica, sintomas gastrointestinais; mucosite associada a disfagia e diarreia severa; infecção de cateter; alteração neurológica; novo infiltrado pulmonar ou hipoxemia ou comorbidades descompensadas). O índice de risco MASSC deve ser inferior a 21. Inclui também portadores de leucemia ou qualquer paciente oncológico com evidências de progressão da doença.

4.2.4 Terapia Empírica Inicial

- Antibióticos empíricos devem ser iniciados imediatamente após a coleta das culturas, conforme o foco

de suspeição, e antes de conclusão da investigação diagnóstica.

- A terapia empírica deve objetivar a cobertura dos sítios suspeitos de infecção e os patógenos mais prováveis e com maior risco de desencadear infecções graves.
- O regime inicial e o local de atendimento (internamento hospitalar ou tratamento ambulatorial) irão depender da estratificação de risco (Algoritmo 9.1).
- Pacientes estratificados como baixo risco poderão ser tratados em regime ambulatorial, após período inicial de observação (2-12H).
- Cobertura para anaeróbio deve ser incluída em caso de evidência de mucosite necrotizante, sinusite, celulite periodontal e perirretal, infecção intra-abdominal ou bacteremia anaeróbia.
- A adição de cobertura antifúngica empírica deve ser considerada em pacientes de alto risco que têm febre persistente após quatro a sete dias de um regime antibacteriano de amplo espectro, sem fonte identificada de febre e com previsão de duração da neutropenia superior a 7 dias. Encontra-se também indicada em pacientes com evidências clínicas e por exames complementares de infecção fúngica. Não se encontra recomendada em pacientes de baixo risco.
- Terapia antiviral pode ser adicionada em pacientes classificados como alto risco e com manifestações clínicas, por exemplo, disfagia e odinofagia associada a lesões vesiculares orais.
- As modificações do regime antimicrobiano durante o curso de neutropenia febril deverão ser feitas após os resultados de culturas, exames complementares e/ou mudança clínica.

Tabela 1 - Antibioticoterapia para Neutropenia Febril

FOCO	CONDIÇÃO	ESQUEMAS
Sem internação nos últimos 3 meses, sem colonização por MR e sem uso de antimicrobianos nos últimos 30 dias	Sem mucosite, Sem suspeita de infecção de pele/partes moles, sem suspeita de infecção de cateter venoso, sem instabilidade	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar com Cefepime 2 g IV de 8/8 horas, associar Metronidazol 500mg IV se suspeita de foco abdominal • Definir junto com oncologista se baixo risco ou alto risco após resultado de exames. • Se baixo risco, com condição de ingestão oral, com facilidade de acesso à unidade de saúde e modificar cobertura para Moxifloxacina 400mg ou Amoxicilina/clavulanato 875mg vo 12/12 h + ciprofloxacina 750mg vo de 12/12
	Com mucosite, ou suspeita de infecção de pele/partes moles, ou suspeita de infecção de cateter venoso, ou instabilidade	<ul style="list-style-type: none"> • Cefepime 2 g IV de 8/8 horas, associar Metronidazol IV se suspeita de foco abdominal ou Piperacilina/tazobactam • + • Vancomicina dose ataque 25 a 30mg/Kg depois manter 15 a 20mg/Kg IV a cada 8 a 12 horas (fazer vancocinemia) ou Teicoplanina 12mg/Kg IV 12/12 h nas primeiras 3 doses, depois 12mg/kg dose 1x ao dia

Neutropenia febril

Com internação nos últimos 3 meses, ou com colonização por MR*, ou uso antimicrobianos nos últimos 30 dias, ou internação <14 dias sem instabilidade, ou sem critério sepse (quick Sofa < 2), ou sem choque séptico	Uso prévio no último mês de Cefepime ou quinolonas	<ul style="list-style-type: none"> Piperacilina/Tazobactam 4,5g IV de 6/6 horas Se mucosite, ou suspeita de infecção de pele/partes moles, ou suspeita de infecção de cateter venoso ou instabilidade associar Vancomicina ou Teicoplanina, conforme acima 			
	Uso prévio no último mês de Piperacilina/Tazobactam	<ul style="list-style-type: none"> Meropenem 2 IV de 8/8 horas Se mucosite, ou suspeita de infecção de pele/partes moles, ou suspeita de infecção de cateter venoso ou instabilidade associar Vancomicina ou Teicoplanina, conforme acima 			
	Uso prévio no último mês de Meropenem	<ul style="list-style-type: none"> Meropenem 2 IV de 8/8 horas+ Amicacina 15 a 20mg/Kg 1x ao dia ou Polimixina B 25 a 30.000 UI/Kg, dividido de 12/12 horas Se mucosite, ou suspeita de infecção de pele/partes moles, ou suspeita de infecção de cateter venoso ou instabilidade, associar Vancomicina ou Teicoplanina, conforme acima 			
	Colonização prévia por germe MR*	<table border="1"> <tr> <td>KPC</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Meropenem 2g IV de 8/8horas + Amicacina 15 a 20mg/Kg 1x ao dia ou Polimixina B 25 a 30.000 UI/Kg dividido de 12/12 horas </td> </tr> <tr> <td>Pseudomonas</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Se mucosite, ou suspeita de infecção de pele/partes moles, ou suspeita de infecção de cateter venoso ou instabilidade associar Vancomicina ou Teicoplanina, conforme acima </td> </tr> </table>	KPC	<ul style="list-style-type: none"> Meropenem 2g IV de 8/8horas + Amicacina 15 a 20mg/Kg 1x ao dia ou Polimixina B 25 a 30.000 UI/Kg dividido de 12/12 horas 	Pseudomonas
KPC	<ul style="list-style-type: none"> Meropenem 2g IV de 8/8horas + Amicacina 15 a 20mg/Kg 1x ao dia ou Polimixina B 25 a 30.000 UI/Kg dividido de 12/12 horas 				
Pseudomonas	<ul style="list-style-type: none"> Se mucosite, ou suspeita de infecção de pele/partes moles, ou suspeita de infecção de cateter venoso ou instabilidade associar Vancomicina ou Teicoplanina, conforme acima 				

Internação >14 dias, ou instabilidade, ou critério sepse (quick Sofa ≥2), ou com choque séptico		- Meropenem 2g IV de 8/8horas + Amicacina 15 a 20mg/Kg 1x ao dia ou Polimixina B 25 a 30.000 UI/Kg, dividido de 12/12 horas + Vancomicina dose ataque 25 a 30mg/Kg, depois manter 15 a 20mg/Kg IV a cada 8 a 12 horas (fazer vancocinemia) ou Teicoplanina 12mg/Kg IV 12/12 h nas primeiras 3 doses, depois 12mg/kg dose 1x ao dia
Pneumonia	Suspeita de germe atípico (Legionella, Mycoplasma)	- Associar aos esquemas acima a Azitromicina 500mg VO ou IV 1x ao dia por 7 a 10 dias ou Fluoroquinolonas respiratórias (Moxifloxacina 400mg VO ou IV 1x ao dia ou Levofloxacina 750mg VO ou IV 1x ao dia por 7 a 10 dias)
Suspeita de Pneumocystis jirovecii	- Sulfametoxazol + Trimetoprim (15 a 20mg/Kg/dia do Trimetoprim, dividido de 6/6 ou 8/8 horas) IV ou VO por 21 dias. - Se pO2 < 70mmHg em ar ambiente - Iniciar prednisona 15 a 30 min antes de iniciar o Sulfametoxazol + Trimetoprim, dose 40mg de 12/12 horas depois com desmame progressivo. - Fatores de risco: transplantados, ou em quimioterapia com altas doses de corticoide (≥20mg/dia), ou em uso análogos da purina (ex.: Azatioprina, Mercaptopurina, Tioguanina, Fludarabina, Pentostatina, Cladribina).	
Aspergilose	- Vide abaixo infecção fúngica filamentosa	
Lesão vesicular ou suspeita de infecção viral		- Aciclovir 10mg/Kg IV de 8/8 horas - Se suspeita de infecção invasiva por CMV- Fazer uso de Ganciclovir 5mg/kg IV de 12/12 horas
Diarreia		- Investigar Clostridium, colocar em precaução de contato, solicitar pesquisa toxina Clostridium nas fezes e coprocultura. - Vide orientações de tratamento para Clostridium.
Meningite ou Encefalite		- Coletar líquor antes de iniciar antimicrobiano - Meningite Bacteriana- Ampicilina 2 g IV de 4/4 horas + Cefepime 2 g IV de 8/8 horas (ou Meropenem 2 g IV de 8/8 horas + Vancomicina dose ataque 25 a 30mg/Kg, depois manter 15 a 20mg/Kg IV a cada 8 a 12 horas, se risco de germe resistente). - Encefalite viral, fazer uso de Aciclovir 10mg/Kg IV de 8/8 horas.
Suspeita de infecção por Candida (Mantém febre após 3 a 7 dias de tratamento amplo espectro)	Sem uso prévio de Fluconazol, ou sem colonização prévia por Candida não albicans, ou sem instabilidade, ou sem suspeita de fungo filamentoso	- Fluconazol 800mg IV 1x no primeiro dia depois 400mg VO/IV 1 x ao dia, tratamento por 14 dias após primeira hemocultura negativa (se houver isolamento prévio de Candida) ou se sem isolamento manter até resolução de neutropenia.
Uso prévio de Fluconazol, ou colonização prévia por Candida não albicans, ou com instabilidade, e sem suspeita de fungo filamentoso	- Equinocandinas (Anidulafungina 200mg IV 1x primeira dose e depois manter 100mg IV 1x dia, ou Caspofungina 70mg IV 1x primeira dose depois manter 50mg IV 1x ao dia, ou Micafungina 100mg IV 1x dia) – Manter até resolução de neutropenia ou se isolamento de Candida na hemocultura por 14 dias após primeira hemocultura negativa.	
Suspeita de infecção por fungo filamentoso (Mantém febre após 3 a 7 dias de tratamento amplo espectro) Fatores de risco: Neutropenia <500neutrófilos/mm3,>10 dias (LMA, mielodisplasia; Reação enxerto versus hospedeiro e terapia imunossupressora associada Transplante hematopoietico alogênico; Terapia imunossupressora: ciclosporina, ac-monoclonais específicos , bloqueadores de TNF ou análogos nucleosídeos durante os últimos 90 dias;Altas dose de corticóides por tempo prolongado (>3 semanas na dose 0,3mg/Kg de prednisona);Imunodeficiência inata- doença granulomatosa, imunodeficiência combinada grave.		- Fazer Tc de tórax e ou Tc de seios da face, coletar 2 medidas de Galactomonana (este último em neoplasias hematológicas e transplante de medula) - Aspergilose possível-Anfotericina B lipossomal 3 a 5 mg/Kg dia, ou Anfotericina complexo lipídico 5mg/Kg dia, ou Anfotericina B convencional 1 a 1,5mg/kg dia - Aspergilose provável ou confirmada- Voriconazol 6mg/Kg IV/VO de 12/12 horas no primeiro dia, depois 4mg/Kg IV/VO de 12/12 horas (não utilizar voriconazol venoso em pacientes com clearance <50ml/min, devido ao acúmulo de ciclodextrina). Alternativa- Anfotericina B.

4.2.4.1 Duração do Tratamento

• Caso seja identificado o foco de infecção, o antibiótico deve ser continuado durante, pelo menos, a duração padrão indicada para a infecção específica (média 7- 14 dias) e até que a contagem absoluta de neutrófilos seja ≥500 células/ mm³ em padrão ascendente. Pacientes internados que evoluem com melhora clínica, resolução da febre e da neutropenia podem

ter o regime modificado para via oral e receber alta hospitalar com indicação de acompanhamento e vigiância ambulatorial.

• Quando não há nenhuma fonte identificada e as culturas são negativas, o momento da interrupção de antibióticos normalmente depende de resolução da febre e evidência de recuperação da medula óssea. Se o paciente permanece afebril por pelo menos dois dias

e a contagem de neutrófilos é superior > 500 células/mm³ e com padrão ascendente, os antibióticos podem ser suspensos.

- Atentar para a Síndrome de Reconstituição Mieloide, uma circunstância em que pode haver início ou progressão de um foco inflamatório definido como clínica ou radiológica, que se manifesta no momento da recuperação dos neutrófilos.

4.2.5 Uso de Fatores Estimuladores de Colônia

- O uso de fatores estimuladores de colônia não promove redução de mortalidade associada à infecção. No entanto, reduz tempo de internamento. Seu uso deve ser limitado a casos selecionados (Algoritmo 9.2).

- Encontra-se contraindicado o uso em pacientes com leucemia mieloide aguda e em pacientes com síndrome mielodisplásica.

- O uso deve ser continuado até normalização dos valores de neutrófilos (> 1000 cél/mm³).

4.2.6 Febre Persistente em Pacientes Neutropênicos

- O tempo médio para resolução da febre após o início de antibióticos empíricos em pacientes com doenças hematológicas malignas é de cinco dias, em contraste com apenas dois dias para os pacientes com tumores sólidos. Pacientes que permanecem febris após o início de antibióticos empíricos devem ser reavaliados para possíveis fontes de infecção. Nesse caso, deve ser ampliada a realização de culturas (anaeróbios, aeróbios e fungos) e considerada a realização de exames de imagem (tomografia de tórax, abdome e seios da face). Solicitar avaliação de especialista da infectologia.

- Pacientes classificados como baixo risco, que persistam com febre após tratamento ambulatorial, devem ser internados e iniciada a antibioticoterapia endovenosa. Encontra-se indicada a investigação de sítio infeccioso e realização de culturas. A terapia deve ser modificada conforme resultados e sítio de infecção.

- Em pacientes considerados como alto risco, que persistam com febre, mas clinicamente estáveis, com evidências de recuperação mieloide iminente, deve ser mantida a antibioticoterapia e realizada investigação complementar. Naqueles em piora clínica ou sem sinais de recuperação mieloide, deve realizar modificação da antibioticoterapia conforme culturas e/ou provável sítio, considerar adição de antifúngico e ampliar investigação complementar. Deve ser considerado, nesses casos, presença de bactérias resistentes, principalmente em pacientes com relato de colonização ou

infecção prévia, internamento recente ou uso recente de antimicrobiano (incluindo uso de profilaxias).

5. RESPONSABILIDADES

Enfermeiro	Reconhecer e notificar ao médico pacientes elegíveis ao protocolo
Médico	Incluir o paciente no protocolo Contactar o médico assistente
Nutricionista	Instituir terapia nutricional adequada
Técnico de Enfermagem	Reconhecer e notificar ao enfermeiro pacientes elegíveis ao protocolo Cumprir a prescrição médica
Farmácia	Priorizar a dispensação da antibioticoterapia (1 ^a dose e doses subsequentes)
Laboratório	Priorizar a coleta de amostras e os resultados dos exames

6. REGISTROS

Não se aplica.

7. REFERÊNCIA NORMATIVA

7.1 Klastersky et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v111–v118, 2016;

7.2 HC- Guia de utilização Anti-infecciosos e Recomendações para prevenção de IRAS. 2015-2017.;

7.3 Antibiotic Guidelines 2015-2016. Treatment Recommendations For Adult Inpatients. Johns Hopkins;

7.4 Guia de Terapêutica Antimicrobiana 2016. Sanford;

7.5 Sales, Maria da Penha. Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento. J Bras Pneumol. 2009;35(12):1238-1244;

7.6 Manual de infecciones fúngicas sistêmicas. API 2015;

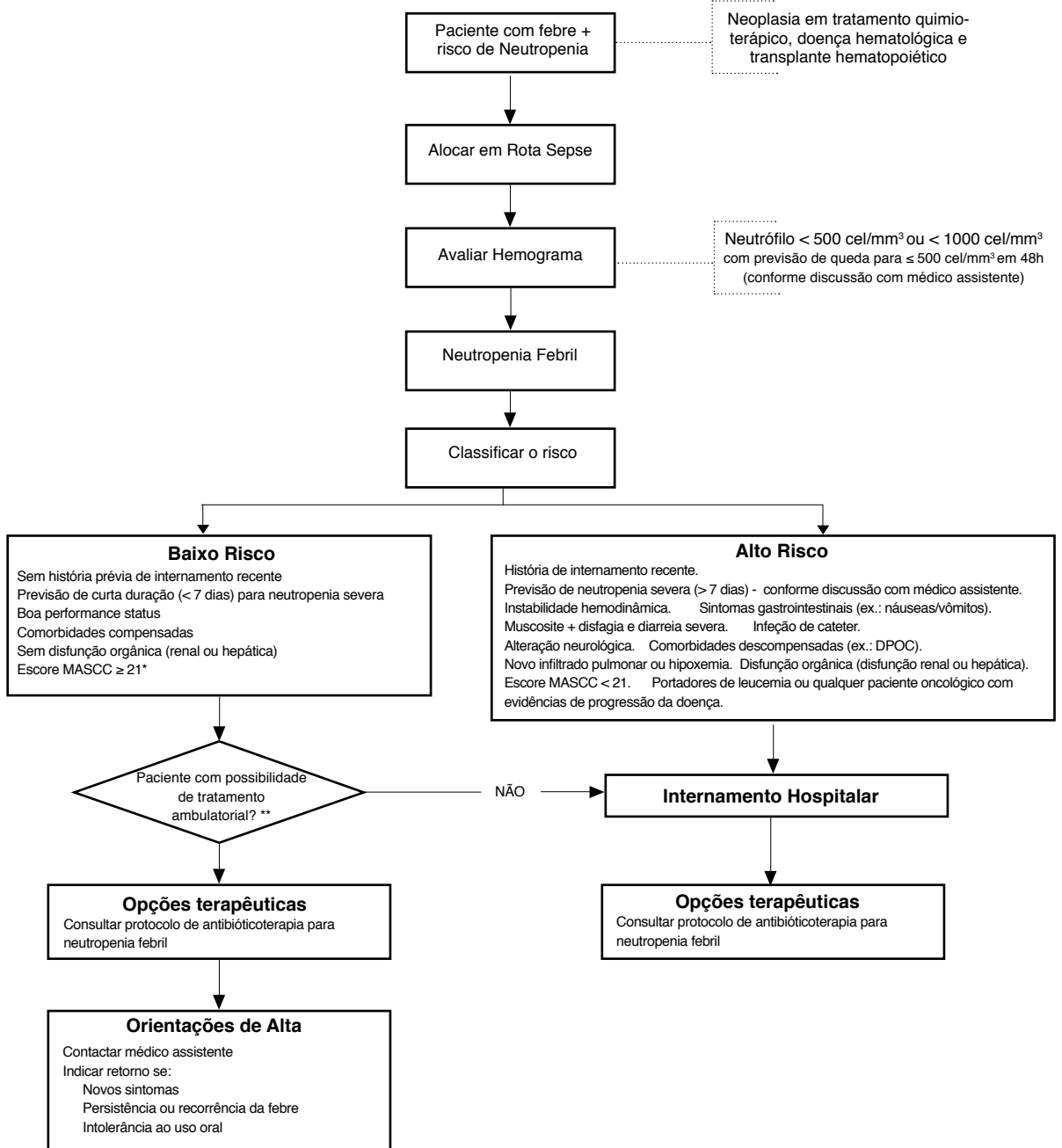
7.7 Patterson et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.

8. ANEXOS

Não se aplica

9. FLUXOGRAMA OU ALGORÍTMO

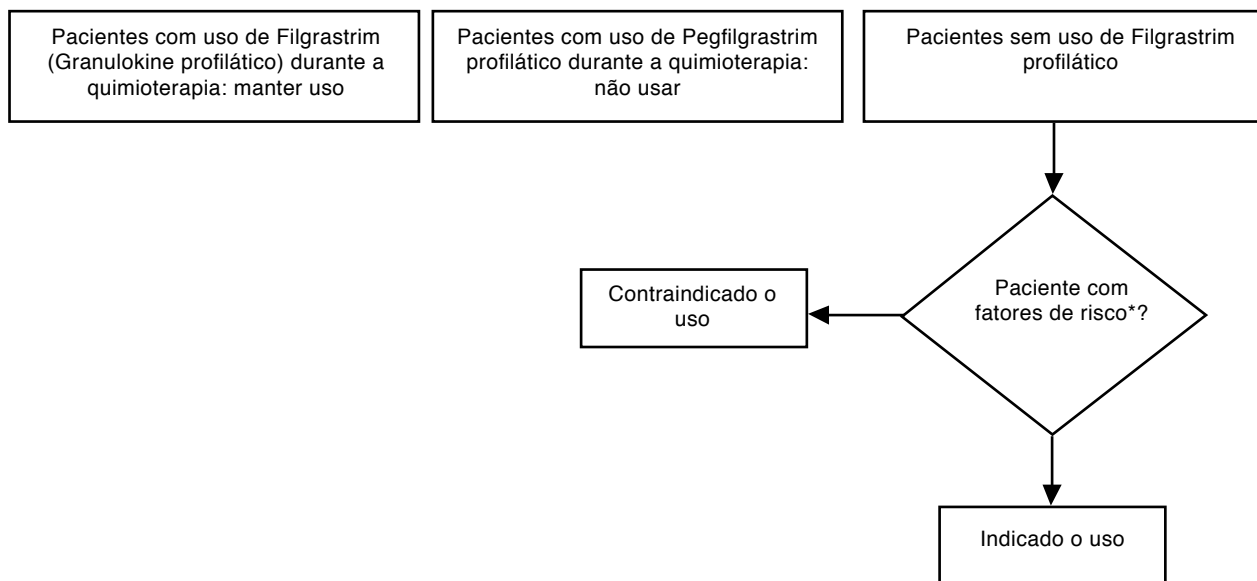
9.1 Algoritmo Estratificação de Risco



* Escore MASCC	
Crítérios	Pontuação
Neutropenia febril sem ou com sintomas leves	5
Sem hipotensão (PAD > 90mmHg)	5
Ausência de DPOC	4
Tumor sólido ou doença hematológica sem história prévia de infecção fúngica	4
Sem desidratação que exija expansão volêmica	3
Neutropenia febril com sintomas moderados	3
Paciente não hospitalizado	3
Idade < 60 anos	2

** Considerar	
Acesso fácil e rápido à unidade de emergência (< 1h)	
Ausência de vômitos	
Apto a tolerar medicações orais	
Ausência de profilaxia com quinolonas	
Suporte social adequado	

9.2 Algoritmo Uso de Fator Estimulador de Colônia



* Fatores de risco:

Sepse
Idade > 65 anos
Neutrófilo < 100 cel./mm³
Neutropenia prevista para > 10 dias
Pneumonia ou outras infecções clínicas documentadas
Infecção fúngica invasiva
Hospitalização no momento da febre
Episódios prévios de neutropenia

Posologia:

Filgrastim 5mcg/kg 1x ao dia

Contraindicação:

Leucemia Mieloide Aguda
Síndrome Mielodisplástica

10. AUTORES:

Dr. Dálvaro Oliveira de Castro Júnior

Dra. Silvia Coelho

Dra. Andréa Karoline

Enfa. Jaqueline Suzan