



O•N•C•O
oncologia clínica
FMRP USP



NEUTROPENIA FEBRIL

FERNANDA PERIA

Docente da Divisão de Oncologia Clínica

2020

Definições

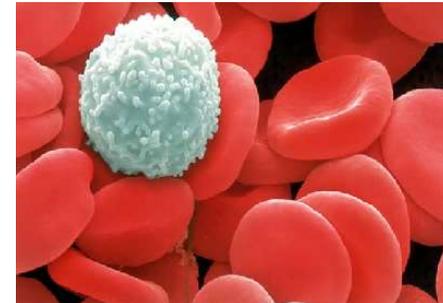
- **Febre**

- $T > 38,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$
- $T > 38 \text{ }^{\circ}\text{C}$ por mais de uma hora
- $T > 37,9 \text{ }^{\circ}\text{C}$ em duas medidas em 12 horas
- * Temperatura Oral, exceto se mucosite



- **Neutropenia**

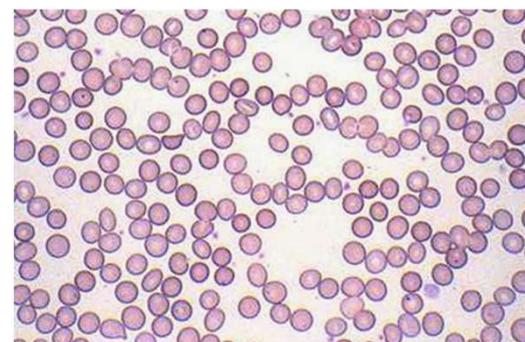
- $N\Phi < 500$ cels/microlitro ou
- $N\Phi < 1000$ + expectativa de queda em 48h
- * “Neutropenia Grave” < 100 ou 500



Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56.

Introdução – Febre no paciente neutropênico

- Febre em vigência de neutropenia induzida por quimioterapia.
- Causa infecciosa em até 80% dos casos
- Responsável por 75% da mortalidade relacionada à QT
- Emergência médica



Introdução – Mortalidade

- **Década de 60 – Até 90%**

J Antimicrob Chemother. 2009 May;63

- **Estudos Atuais – 9,5%**

- 8% tumores sólidos, ~9% linfoma, 14% leucemia
- Aumento linear com número de comorbidades:
 - 2,6% (nenhuma comorbidade)
 - 50,6% (5 comorbidades)

Cancer. 2006 May;106(10):2258-66.



Definições

- **Identificação do sítio da infecção = ~20-30%**

Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56.

N Engl J Med. 1993;328(18):1323.

- **80% das infecções identificadas = patógenos da microbiota endógena**

Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens.

Ann Intern Med. 1972;77(5):707.

- **Bactérias são as causas infecciosas mais comuns de neutropenia febril**

Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States.

Clin Infect Dis. 2003;36(9):1103

- **10-25% dos pacientes tem bacteremia documentada**

- **A bacteremia é frequentemente a única evidência de infecção**

Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56.

Patogênese

- **Efeito direto da QT na integridade das barreiras mucosas**
 - Mucosite – ocorre ao longo de todo o TGI
 - Maior parte dos germes identificados são da flora endógena
 - Acredita-se que a translocação de bactérias do TGI seja responsável por grande parte dos episódios de NF
- **Efeito direto da QT no sistema imune**
 - defeitos de fagocitose e quimiotaxia (não apenas diminuição NF)
- **Falhas nas defesas atribuíveis ao tumor**
 - Trato biliar, respiratório, GI, GU
 - Obstrução de linfáticos,
- **Alterações na resposta imune**
 - Pp. em linfomas, leucemias e MM

Patógenos – Bactérias

O.N.C.O
oncologia clínica



Gram-Positivas = 76-62%

- atualmente a causa mais comum de infecções documentadas
- *S. epidermidis*:
 - ~50% das infecções por gram +
 - bem menos virulento

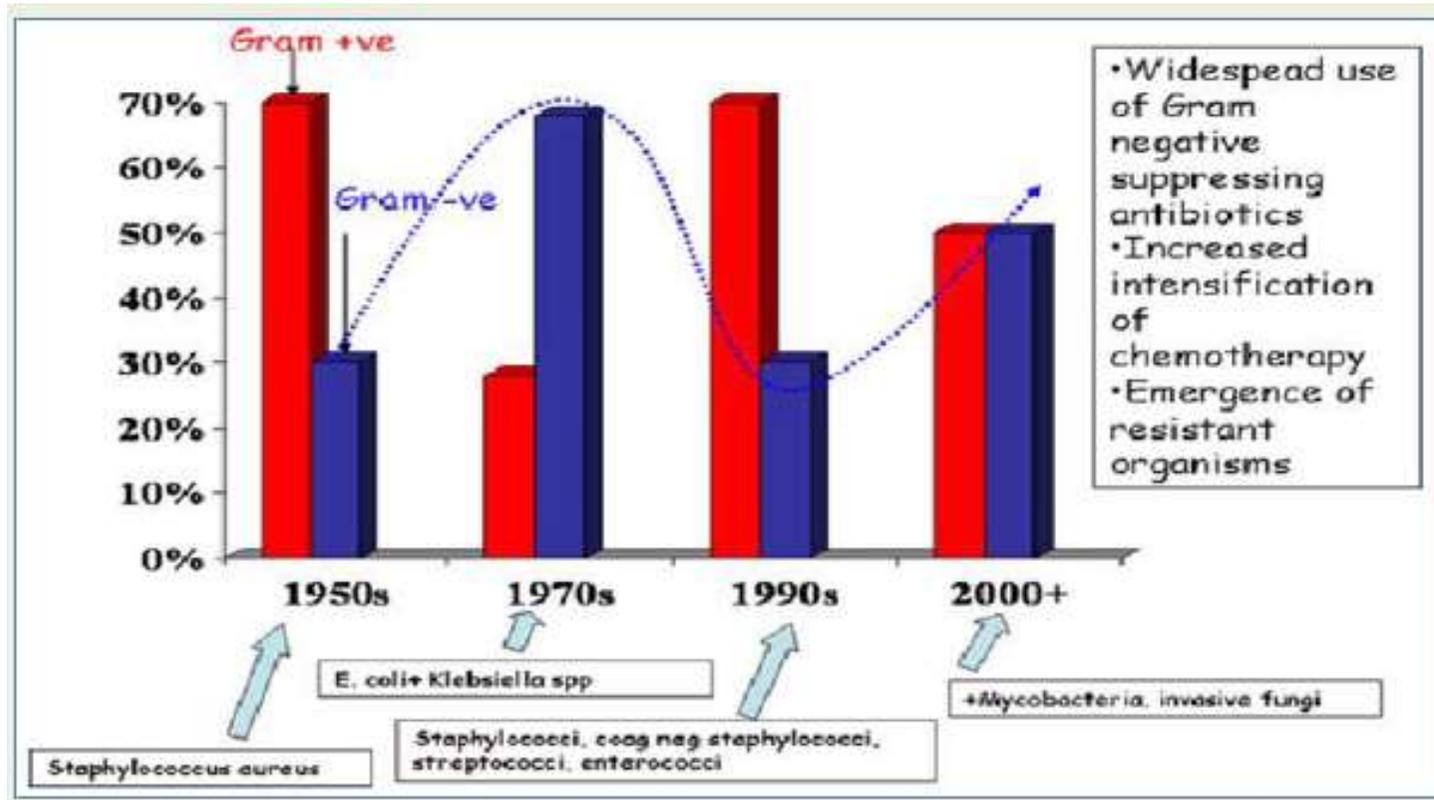


Gram-Negativas = 22-14%

- Geralmente infecções mais graves e resistentes a antibióticos

Commonly cultured organisms
Gram-negative bacteria
Escherichia coli
Klebsiella spp
Enterobacter spp
Pseudomonas aeruginosa
Citrobacter spp
Acinetobacter spp
Stenotrophomonas maltophilia
Gram-positive bacteria
Coagulase-negative staphylococci
Staphylococcus aureus
Enterococcus spp
Viridans group streptococci
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Other bacteria
Clostridium difficile
Anaerobes
Mycobacteria

Patógenos – Bactérias



- 1970 – intensificação dos esquemas de quimioterapia
- 1990 – antibióticos voltados para gram-negativos, catéteres venosos de longa duração
- 2000 – emergência de bactérias resistentes a múltiplas drogas

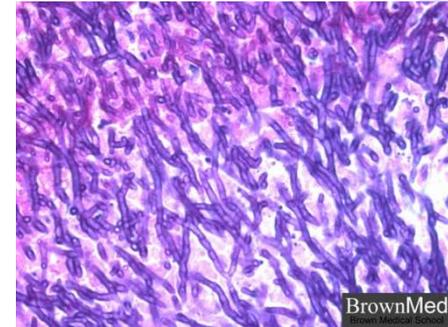
Patógenos – Bactérias

- **Anaeróbios**
 - não são identificados com frequência (apesar de abundantes no TGI)
 - acrescentar cobertura empírica se
 - mucosite necrotizante,
 - Sinusite,
 - celulite periodontal,
 - celulite perirretal,
 - infecção intraabdominal ou pélvica,
 - enterocolite neutropênica (tiflíte)
- **Infecções polimicrobianas**
 - Menos comuns, mas frequência parece estar em elevação
- **Tuberculose**
 - Considerar possível reativação em pacientes de risco epidemiológico

Commonly cultured organisms
Gram-negative bacteria
Escherichia coli
Klebsiella spp
Enterobacter spp
Pseudomonas aeruginosa
Citrobacter spp
Acinetobacter spp
Stenotrophomonas maltophilia
Gram-positive bacteria
Coagulase-negative staphylococci
Staphylococcus aureus
Enterococcus spp
Viridans group streptococci
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Other bacteria
Clostridium difficile
Anaerobes
Mycobacteria

Patógenos – Fungos

- **Mais comuns em pacientes de alto risco**
 - Em pacientes de baixo-risco são incomuns
 - risco de infecção fúngica invasiva aumenta com
 - a duração e gravidade da neutropenia,
 - número de ciclos de QT
 - uso prolongado de ATB,
- **Geralmente identificados como causa de febre recorrente ou persistente**
 - Ocasionalmente podem se apresentar até anteriormente ao início da QT
- **Reativação de infecções fúngicas endógenas em áreas endêmicas**
 - PB micose,
 - blastomicose,
 - histoplasmose



Commonly cultured organisms

Fungi

Aspergillus spp

Candida spp

Additional organisms

Fungi

Cryptococcus spp

Histoplasma capsulatum

Coccidioides spp

Mucorales

Pneumocystis jirovecii
(formerly P. carinii)

Patógenos - Vírus

Herpesvírus humanos

- são comuns em pacientes de alto risco, mas com prevenção efetiva com profilaxia antiviral

Ann Intern Med. 1983;99(6):773.

Síndromes Clínicas

- **HSV** – Ulcerações da mucosa oral/esofágica, úlceras/vesículas em lábios, genitália, região perianal, encefalite, meningite, mielite, esofagite, pneumonia, hepatite, eritema multiforme, doença ocular
- **HZV** – infecção cutânea (frequentemente disseminado, envolvendo múltiplos dermatomas), pulmonar
- **Reativação ou primoinfecção de CMV, EBV, HSV6** (particularmente receptores de TMO)

Infecções Respiratórias Virais

- tende a coincidir com surtos de vírus respiratórios na população

Abordagem inicial do paciente com neutropenia febril

Abordagem Inicial

Identificação

História

Exame Físico

Exames
Gerais

Definir Risco

Antibiótico

Imagem

Identificar paciente como sendo de risco para neutropenia

- entre D10 e D20 da QT
 - Nadir da QT (<500 NΦ) = 12 a 14 dias (média)
- Se previsão > 30min para HMG – iniciar tratamento como NF até confirmação

Abordagem Inicial

Identificação

História

Exame Físico

Exames
Gerais

Definir Risco

Antibiótico

Imagem

História dirigida

- **Sintomas geralmente inespecíficos**
- **Incluir**
 - Data da QT
 - Histórico de colonizações
 - uso recente de antibióticos
 - causas não-infecciosas de febre
 - tumor não-controlado
 - transfusão sanguínea

Abordagem Inicial

Identificação

História

Exame Físico

Exames
Gerais

Definir Risco

Antibiótico

Imagem

Exame físico

- **Sinais de sepse/ má-perfusão**
 - Iniciar estabilização imediata
- **Atenção especial:**
 - Pele
 - Oroscopia
 - Períneo
 - Locais de biópsia e cateteres.
 - Evitar toque retal
- **Sinais inflamatórios provavelmente sutis, se presentes.**

Abordagem Inicial

Identificação

História

Exame Físico

Exames Gerais

Definir Risco

Antibiótico

Imagem

Exames iniciais

* Nenhum exame deve atrasar o início dos ATB dentro de uma hora da chegada do paciente

- **Hemograma completo com diferencial**
- **Exames gerais**
 - creatinina, eletrólitos, função hepática
- **Hemoculturas**
- **Culturas de outros sítios suspeitos**
 - Fezes, urina, escarro
- **Biópsia de lesões cutâneas**

Abordagem Inicial

Identificação

História

Exame Físico

**Exames
Gerais**

Definir Risco

Antibiótico

Imagem

Exames iniciais

* Nenhum exame deve atrasar o início dos ATB dentro de uma hora da chegada do paciente

● Hemoculturas

- Antes do antibiótico
- 2 pares, de sítios distintos
- Se cateter: 01 amostra de cada via + 01 amostra de sangue periférico
 - Diferença >2h para positivar sangue periférico em relação ao do catéter = alta sensibilidade para detecção de infecção do cateter

Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v252–v256, 2010

Abordagem Inicial

Identificação

História

Exame Físico

Exames
Gerais

Definir Risco

Antibiótico

Imagem

Definição do Risco

- “Risco” de evolução desfavorável
 - piora clínica, morte
- **Baixo risco = ATB VO + reavaliação ambulatorial**
 - Expectativa de neutropenia < 7 dias
 - Sem comorbidades
 - Sem evidência de insuficiência renal ou hepática
 - Maioria pacientes em QT por tumor sólido
- **Alto risco = internação + ATB EV**
 - Maioria pacientes com neoplasia hematológicas

Klastersky et al. J Clin Oncol 2000; 18:3038

Infectious Diseases Society of America 2011

ASCO 2013

Abordagem Inicial

Identificação

História

Exame Físico

Exames
Gerais

Definir Risco

Antibiótico

Imagem

Antibiótico empírico

- **amplo espectro**
 - Gram positivos = mais comuns
 - Gram negativos = mais virulentos
 - ação contra Streptococcus e Pseudomonas
- **Dose cheia**
- **Até 60 minutos da chegada**
 - preferência sobre procedimentos diagnósticos

Abordagem Inicial

Identificação

História

Exame Físico

Exames
Gerais

Definir Risco

Antibiótico

Imagem

Antibiótico empírico

Baixo Risco =

- **Amoxicilina-Clavulanato + cipro/levo/ofloxacino**

Alto Risco =

- **Ceftazidima ou Cefepime**
- **Piperacilina/tazobactam**
- **Meropenem ou Imipenem**

Abordagem Inicial

Identificação

História

Exame Físico

Exames Gerais

Definir Risco

Antibiótico

Imagem

Exames de Imagem

- geralmente indicados apenas se sítio é considerado suspeito pela história ou exame
- seios da face, tórax, abdome

RX TORAX

- Se sintomas respiratórios
- Velamentos podem não ser observados se neutropenia profunda, mesmo se foco for infecção pulmonar
- Repetir se piora clínica

TC TORAX inicial

- pode ser considerada, se alto risco
- Guidelines não recomendam

Abordagem Inicial

Identificação

História

Exame Físico

Exames
Gerais

Definir Risco

Antibiótico

Imagem

“RX de torax?! Não seria melhor pedir uma TC...?”

- Pacientes neutropênicos febris, com febre de origem indeterminada mantida após 48 horas de tratamento baixo e alto-risco
- Randomização para TC ou RX
- TC Tórax Alta resolução detectou pneumonia em >50% dos pacientes com RX tórax normal no mesmo período
- Ganho de 5 dias no diagnóstico, sem mudança de desfecho

Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography.

J Clin Oncol. 1999;17(3):796.

Abordagem Inicial

Identificação

História

Exame Físico

Exames
Gerais

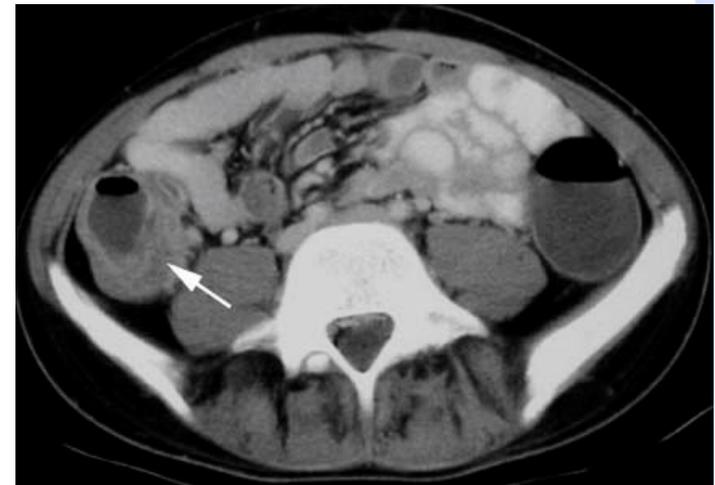
Definir Risco

Antibiótico

Imagem

TC Abdome

- Se sintomas abdominais
- Espessamento de alças intestinais pode ser visto em enterocolite neutropênica
- Abscessos são raros



Abordagem Inicial (EM UM SLIDE!!!)

- **Reconhecimento de paciente de risco para desenvolvimento de neutropenia febril**
 - **História e exame físico dirigidos**
 - Foco, Sinais de Sepse + Estabilização Inicial se necessário
 - **Coleta de Hemograma + culturas, exames gerais**
 - Hemocultura x2 + Guiadas para foco, se houver
 - **Iniciar antibiótico empírico de amplo espectro (GP+GN/Pseudomonas)**
 - Amoxicilina/Clavulanato + Ciprofloxacino
 - Ceftazidima ou cefepime +/- Vancomicina (Se risco para MRS)
 - Guiada pelo quadro
 - **Demais exames diagnósticos, conforme necessário**
 - **Definição de Risco de Eventos Graves**
 - Instabilidade, comorbidades significativas, expectativa de neutropenia prolongada
 - **Internação ou alta com reavaliação breve**
 - **Antibiótico até 48h após resolução N e F**
- Se febre > 48-72horas de tratamento**
- **Investigação adicional (novas culturas, TC, marcadores para fungos)**
 - **troca/acrécimo de antimicrobianos (cobertura para fungos)**

**Preciso
internar todo
mundo?
AVALIACAO DE
RISCO PARA
SEPSE**

Risco de eventos graves

* Mais de uma forma de definição de risco.

Mas, genericamente...

Baixo Risco

- Expectativa de neutropenia por menos de 7 dias
- Sem comorbidades
- Sem evidência de insuficiência renal ou hepática
- Inclui a maior parte dos pacientes em QT por tumores sólidos; bem estudado em estudos randomizados;

Klastersky et al. J Clin Oncol 2000; 18:3038

Infectious Diseases Society of America 2011

ASCO 2013

Risco de eventos graves

Alto risco = Qualquer dos fatores

- Expectativa de neutropenia > 7 dias
- Comorbidades significativas
- Evidência de insuficiência renal ou hepática significativa
 - AST ou ALT > 5x LSN
 - Clearance Creatinina < 30ml/min
- Sintomas neurológicos, alteração do nível de consciência
- Sintomas gastrointestinais
 - dor abdominal, náusea, vômito, diarreia
 - mucosite > Grau 1 (interfere com a deglutição)
- Infiltrado pulmonar novo, hipoxemia
- Infecção de cateter intravascular
- Uso de alentuzumabe < 2meses
- Doença oncológica não controlada

Klastersky et al. J Clin Oncol 2000; 18:3038

Infectious Diseases Society of America 2011

ASCO 2013

Risco de eventos graves

Escore da MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

Burden of illness*

- No or mild symptoms (5 points)
- Moderate symptoms (3 points)
- Severe symptoms (0 points)

Comorbidities

- No hypotension (systolic blood pressure >90 mmHg) (5 points)
- No chronic obstructive pulmonary disease (4 points)
- Solid tumor or hematologic malignancy with no history of previous fungal infections** (4 points)
- No dehydration requiring parenteral fluids (3 points)

Status

- Outpatient status at the time of onset of the neutropenic fever syndrome (3 points)

Age

- <60 years (2 points)
- ≥60 years (0 points)

21-26 points: Patient at low risk for medical complications and those for whom outpatient management with an oral empiric antibacterial regimen may be safe and effective.

0-20 points: Patients at high risk for medical complications. High-risk patients require hospital admission for IV antibiotics and often require a prolonged hospitalization.

Antibióticos

Antibioticoterapia Ambulatorial

Condições:

- Paciente motivado e aderente
- Suporte 24h-7d
 - Fácil acesso a serviço médico de urgência em caso de piora
 - Recursos e pessoal treinado
- Reavaliação diária
 - Contato telefônico
 - Sinais vitais e aceitação oral
- Reavaliação clínica em 48 h

Internação se:

- Persistência febre > 2 dias,
- culturas com germe insensível
- intolerância à medicação via oral
- piora clínica/novos sintomas
 - Atenção: “sd. da reconstituição mielóide”
- 20% dos casos com tratamento inicial ambulatorial necessitam internação na evolução

ESMO, 2010

*Rolston et al - Clin Infect Dis 2005 Supl

Antibioticoterapia Ambulatorial

- * Baixo Risco E com condições de seguir tratamento
- Escolha = **Amoxicilina/Clavulanato + cipro ou levo ou ofloxacino**
- Alergia a penicilina = Substituir por **Clindamicina** ou **cefixime**
- **Fluoroquinolona monodroga** = menos estudado, mas aceitável

A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy.

N Engl J Med. 1999;341(5):305.

- Meta-Análise 8 trials, 857 episódios de NF
- Randomizados para amoxi/clavu + Cipro X regimes EV
- Sem associação entre a via de administração e falha terapêutica
 - RR 0.93, 95% CI 0.65-1.32

Antibioticoterapia Ambulatorial

Modificação da terapia conforme foco presumido

- Pneumonia: acrescentar **macrolídeo**
 - Cobertura de Legionella, Mycoplasma
- *Pneumocystis jirovecii*: acrescentar **SMT/TMP**
 - Suspeita: taquipnéia, dessaturação rápida, uso prévio de corticóides
- Lesões vesiculares: acrescentar **aciclovir**

Antibioticoterapia em Pacientes Internados

* Alto Risco ou profilaxia prévia com quinolonas

- **Ceftazidima ou Cefepime ou**
- **Piperacilina/tazobactam ou**
- **Imipenem ou Meropenem**

Adicionar em casos selecionados:

- **Aminoglicosídeos**
- **Vancomicina**

Troca do ATB em casos selecionados

- **Linezolida**
- **Daptomicina**
- **Poliximina/Colisitina**
- **Tigeciclina**

Antibioticoterapia em Pacientes Internados

Adição de **Aminoglicosídeos**

- complicações, bacteremia, neutropenia prolongada, suspeita de resistência

Adição de **Vancomicina**

* Adição a terapia inicial produz maior toxicidade, sem benefício clínico

Aoun et al. ACP J Club 2006; 144:3

- **Cateter infectado**
- **Hipotensão = sinais de sepse grave**
- **Quinolonas usadas previamente**
- **Mucosite Grave**
- **Cultura positiva para Coco Gram+ ou Infecção Cutânea**
- **Deterioração clínica ou febre persistente**

Antibioticoterapia – Monitorização

Monitorização

- **resolução da febre e dos focos infecciosos**
- **Tempo mediano para defervescência**
 - **Alto risco: 5 dias (mantida por 4-5 d)**
 - **Baixo risco : 2 dias (mantida por 2-3d)**

Febre resolvida – Tempo do tratamento adicional

- Se evidência clínica ou microbiológica do foco
 - **Manter conforme sítio**
 - **Considerar transicionar para V.O. e alta se paciente bem**
- Se febre de origem indeterminada
 - **Manter por 7 dias – se $N\Phi$ ainda < 500**
 - **Manter por 02d – se $N\Phi$ já > 500**



“A Febre não
passa.
E agora?”

Evolução Desfavorável

Febre > 72-96h

- Tempo mediano para defervescência 5d (alto risco) e 2d (baixo risco)
- Exceção: Staphylo coagulase-negativo – demoram mais para responder

Exames

- **Repetir culturas;**
- **Repetir/ampliar exames de imagem**
 - TC tórax, seios da face
 - TC Abdome superior (suspeita da candidíase hepatoesplênica)
 - Broncoscopia, lavado brônquico
- **Exames específicos para fungos**

Medicação

- **Troca do antibiótico – se paciente instável**
- **Adicionar antifungico – se alto risco**

Evolução Desfavorável - Avaliação de Infecção Fúngica

- **Marcadores fúngicos séricos**

- Galactomanana – Aspergillus
- Beta-D-Glucano – Aspergillus, Candida
 - Sensibilidade semelhante a culturas, para fungemia

Clin Infect Dis. 2012 May;54(9):1240-8. Epub 2012 Mar 19.

- **Hemocultura para fungos**

- Sensibilidade razoável para infecção disseminada
- Baixa sensibilidade para infecções profundas invasivas
 - Combinação RT-PCR + Cultura = Sensibilidade 98%

Clin Infect Dis. 2012 May;54(9):1240-8. Epub 2012 Mar 19.

- **Biópsia de sítios com suspeita clínica (seios da face, broncoscopia)**

- **Documentação da Infecção nem sempre possível**

- Resolução da febre ocorre em 40 a 50% dos paciente que recebem terapia antifúngica (sem prova de infecção oculta)

Sugar et al. Arch Intern Med 1990; 150:2258

Evolução Desfavorável – Cobertura para fungos

Terapia Antifúngica Empírica Inicial

- **Anfotericina B ou Caspofungina ou Voriconazol**
 - Racional: ação contra *Candida* sp e *Aspergillus* sp
- **Fluconazol**
 - Aceitável como terapia inicial, desde que
 - paciente de baixo risco para aspergilose invasiva
 - Baixos índices de *Candidas* resistentes a azóis na instituição

Tempo de tratamento

- **Até resolução da neutropenia**
- **Pelo menos por 14 dias se infecção fúngica provada**

Filgrastima e profiláticos

Fatores estimuladores de Colônia

- **CSF Não são indicados de rotina na neutropenia febril**

- Redução discreta no tempo de Neutropenia e Internação
- Sem benefício de mortalidade

Clark et al. J Clin Oncol 2005; 23:4198

- **Indicações (considerar)**

- Paciente grave
- Expectativa de duração prolongada de neutropenia

Clark et al. J Clin Oncol 2005; 23:4198

- **Como Profilaxia de NF**

- Risco antecipado de NF do esquema de QT > 20%
- Prevenção de segundo episódio de NF



Obrigada!