

Neutropenia febril

Carlos Alberto Scrideli

Serviço Oncologia e Hematologia Pediátrica

Departamento de Puericultura e Pediatria

FMRP-USP



Definições

- **NEUTROPENIA:**

- Contagem de neutrófilos periféricos **< 500 céls/mm³**
- entre 500-1.000 céls/mm³ pós-QT om previsão de queda p
- Neutropenia grave: neutrófilos periféricos **<100 céls/mm³**

- **Febre**

- Uma única aferição de temperatura **AXILAR $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ***
- Dois episódios de temperatura axilar entre **37,5- 37,8 $^{\circ}\text{C}$ *** dentro de um intervalo de 12 horas

* Maioria dos estudos considera temperatura oral **> 38-38,3 $^{\circ}\text{C}$**

Neutropenia febril

- Maior causa de morbi/mortalidade em crianças com câncer
- Relacionadas à própria doença
 - Distúrbios no sistema imune (leucemias)
 - Obstrução anatômica (tumores sólidos)
 - Distúrbio de deglutição (tu SNC)
- Relacionadas ao tratamento
 - Quimioterapia, radioterapia, cirurgia

Neutropenia febril

- Causas
 - Alteração da imunidade inata e adaptativa
 - Mudança na composição da microflora bacteriana
 - Bactérias gram negativas hospitalares
 - Ruptura da barreira natural de pele e mucosas
 - Estado nutricional
 - Imunossupressão
 - Granulocitopenia
 - Deficiência do sistema macrófago-monócito
 - Diminuição da função esplênica e do sistema reticuloendotelial
 - Diminuição da qualidade da função fagocitária
 - Alteração da imunidade celular e humoral

Neutropenia febril

- **Agentes mais frequentes na criança com câncer**
 - Bactérias gram positivas
 - *Staphylococcus ssp* (*S. epidermidis* e *S. aureus*)
 - *Streptococcus ssp* (α -hemolítico, *S. mitis - viridans*)
 - Enterococos
 - *Corynebacterium ssp* (*C. jeikeium*)
 - Listeria
 - *Bacillus ssp*
 - *Clostridium ssp*
 - Pneumococo
 - *S. pyogenes*

Neutropenia febril

- Bactérias gram negativas

- *Enterobacteriaceae*

- *Escherichia coli*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Enterobacter ssp*
 - *Serratia ssp*

- *Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophila*

- *Acinetobacter sp.*

- Anaeróbios

- *Bacteroides ssp*

- *Clostridium ssp*

- *Prevotella ssp*

Neutropenia febril

- **Fungos**

- *Candida ssp*
- *Aspergillus ssp*
- Zigomicetos
- *Fusarium*
- *Cryptococcus*
- *Mucor*
- *P. jeovecii* (*P. carinii*)

Neutropenia febril

- **Vírus**
 - HSV
 - VZV
 - CMV
 - EBV
 - VSR
 - Adenovírus, influenza e parainfluenza
 - Herpes vírus tipo 6.
- **Outros**
 - *S. stercoralis*
 - *Cryptosporidium*

Neutropenia febril

- Febre
 - Diagnóstico diferencial no paciente oncológico
 - Infecção
 - Doença
 - Medicacões (Arac, Bleo)
 - Reacção transfusional
 - Alergias
- **Febre pode ser o único sinal de infecção**
- **Pode haver sinais localizados sem febre**

Neutropenia febril

- **Paciente com febre e neutropenia**
 - História e exame físico minucioso
 - Valorizar sinais mínimos de infecção
 - Atenção para áreas de risco:
 - Orofaringe
 - Trato respiratório
 - Períneo
 - Linhas de acesso venoso central
 - Qualquer lugar de procedimento invasivo recente

Neutropenia febril

- **Paciente com febre e neutropenia**
 - Culturas
 - Hemocultura, cultura cateter
 - Urocultura
 - Outras – coprocultura, secreções
 - RX-tórax em todos os pacientes (especialmente com sintomas respiratórios)
 - Outros exames de acordo com achados
 - USG, CT abdome – se dor abdominal
 - CT crânio e LCR
 - ANTIMICROBIANOS DE AMPLO ESPECTRO

Neutropenia febril

- **Paciente neutropênico afebril com sinais localizados**
 - Febre pode não estar presente
 - Especialmente em neutropenias severas e pacientes em uso de corticóides
 - Sinais localizatórios mesmo que leves e sem febre devem ser valorizados
 - Dor abdominal (tifilite)
 - Hiperemia em trajeto do cateter
 - Eritema e flutuação em pele (abcesso)
 - Colher culturas, exames complementares e iniciar ATB de amplo espectro contra os possíveis focos até resultado de culturas.

Neutropenia febril

- Terapia empírica inicial
 - Antes de padronizada nos anos 70
 - Mortalidade por gram negativo - >80%
 - Atualmente <10%
- Maioria das vezes - não há um foco infeccioso clinica ou microbiologicamente documentado
 - 85-90% dos patógenos documentados – bactérias

Neutropenia febril - Classificação de risco

Alto risco

- Neutropenia grave (≤ 100 neutr/mm³) com previsão de duração >7 dias
- Presença de co-morbidades
 - Instabilidade hemodinâmica
 - Mucosite
 - Dor abdominal, vômitos ou diarreia
 - Sintomas neurológicos
 - Infecção de cateter
 - Comprometimento pulmonar
 - Comprometimento de função hepática ou renal

Baixo risco

- Expectativa de resolução da neutropenia dentro de 7 dias
- Clinicamente estáveis
- Ausência de comorbidades ou das complicações incluídas no alto risco.

Tratamento

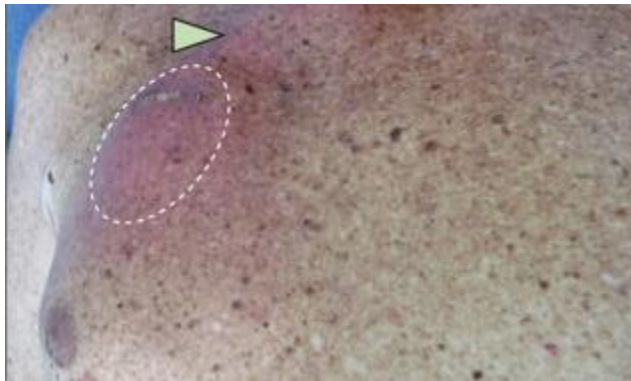
- Pacientes de alto risco
 - INTERNADOS para início de antibioticoterapia EV dentro de no máximo 2 horas da chegada do paciente ao serviço
 - Pacientes neutropênicos sem febre, mas que apresentam sinais de infecção como apatia e hipotensão, devem ser tratados como pacientes de alto risco
- Pacientes de baixo risco
 - Tratados no hospital com terapia EV
 - Terapia oral hospitalar ou ambulatorial – usada em adultos
 - **CONTROVERSA em crianças e maioria dos protocolos considera criança neutropênica para tratamento hospitalar endovenoso**

Neutropenia febril

- **Antibioticoterapia empírica**
- Monoterapia ou associações
 - Imipenem, meropenem, ceftazidime, cefepime
 - Isolados ou associados com aminoglicosídeos
 - Piperacilina/Tazobactan
 - Associação com aminoglicosídeo para cobertura de *P. aeruginosa*
 - Fluoroquinonas
 - Baixa cobertura para anaeróbios

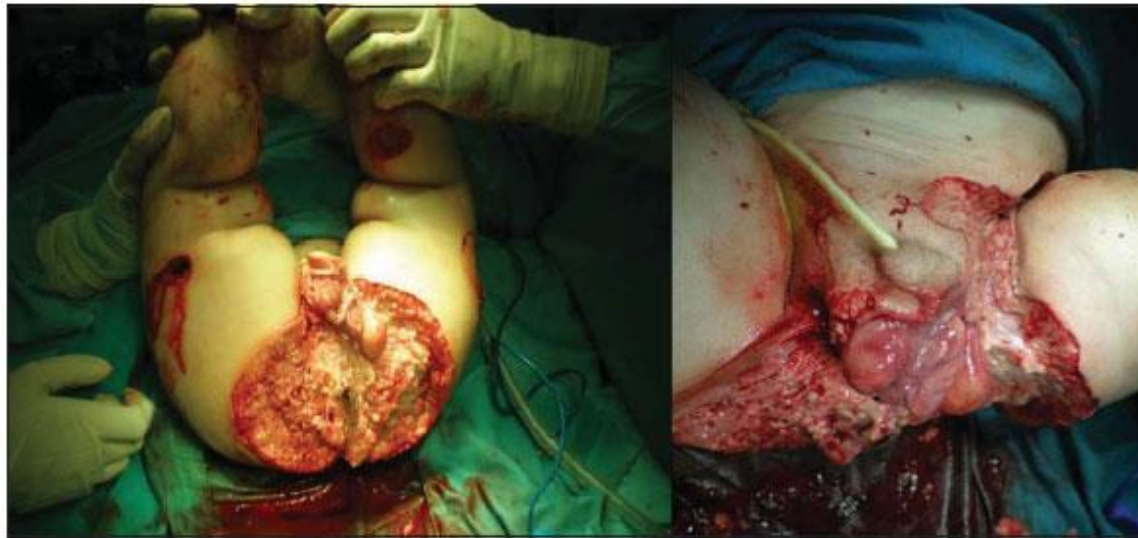
Neutropenia febril

- Vancomicina – não iniciada na primeira linha, exceto
 - Instituições com altos índices de infecção fulminante por gram +
 - Suspeita de infecções de cateter ou pele
 - Mucosite importante
 - Pacientes com hipotensão ou toxemia importante



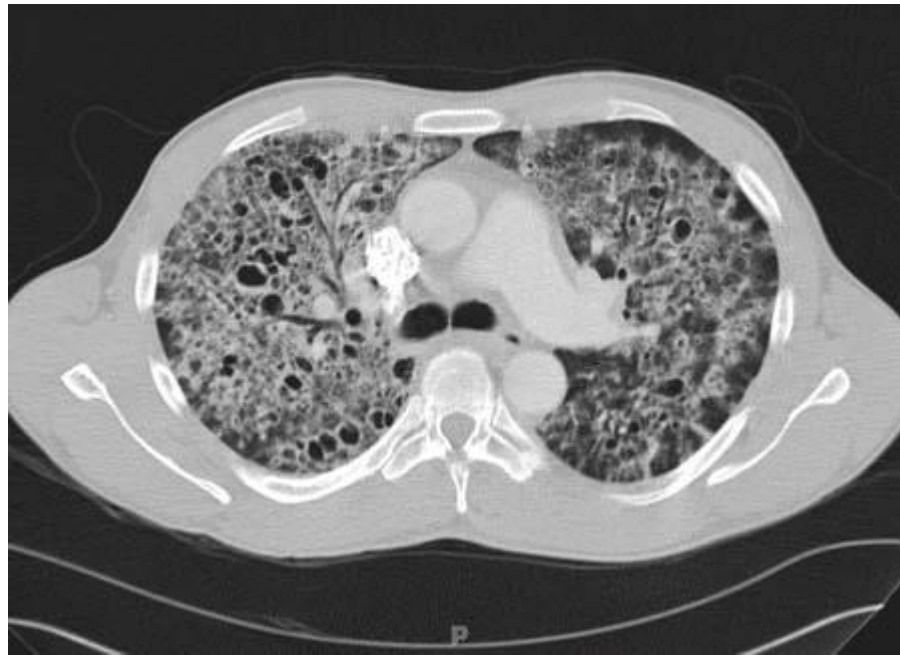
Neutropenia febril

- Gengivite marginal ou necrotizante, lesão perineal ou dor abdominal/diarréia
 - Acrescentar cobertura para anaeróbio
 - Associar metronidazol ou trocar por Meropenem



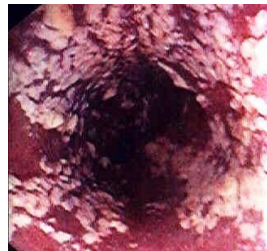
Neutropenia febril

- Pneumonite intersticial
 - Lavado bronco-alveolar
 - *P. jirovecii* (*P. carinii*)
 - Iniciar sulfa/trimetropin ou pentamidina



Infecção fúngica

- Quando pensar:
 - Febre persistente por > 5 dias em uso de ATB de amplo espectro
 - Recorrente após 5 dias em pacientes neutropênicos
 - Febre persistente ou recorrente após recuperação da neutropenia
 - Lesão pulmonar nova em paciente neutropênico
- Sinusite ou ulceração nasal
 - Suspeitar *Aspergillus* ou *Mucor*
- Queimação retro-esternal
 - *Candida ssp*

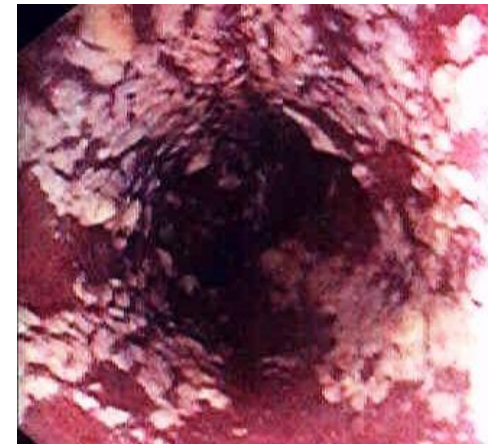


Infecção fúngica – fatores de risco

- Infecção fúngica

- *Candida ssp*

- Neutropenia > 7 dias
 - Mucosite
 - Jejum prolongado
 - Nutrição parenteral
 - Uso de corticoides
 - Uso de Antibióticos de amplo espectro
 - Cirurgia gastrointestinal
 - Cateter venoso central



Infecção fúngica – fatores de risco

- Infecção fúngica
 - Fungos filamentosos invasivos (*Aspergillus*)
 - História recente de neutropenia grave e prolongada
 - Geralmente > 10 dias
 - TMO
 - Uso prolongado (> 3 semanas) de corticoides
 - Tratamento com imunossupressores de células T
 - GVHD

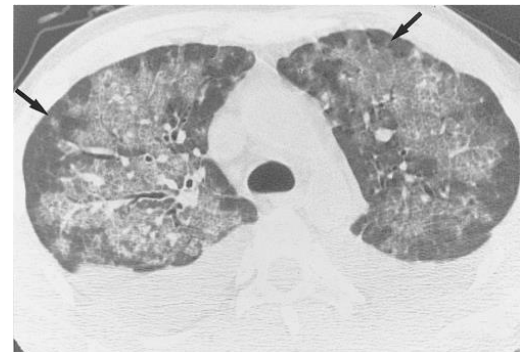


Infecção fúngica

- Exames
 - Tomografia computadorizada de tórax e seios da face (ou nasofibroscopia)
 - Hemocultura – sensibilidade baixa
 - Galactomana serada –
 - Mucopolissacaride de parede - *Aspergillus*
- Antifúngicos
 - Anfotericina B (preferencial formulações lipídicas)
 - Antifúngico de escolha
 - Fluconazol
 - Atividade contra *Candida* e *criptococo*
 - Voriconazol
 - Atividade contra *Candida ssp*, *Aspergillus ssp*, *Fusarium*
 - Baixa atividade contra *Zigomicetos*
 - Caspofunginas
 - Atividade contra *Candida* e *Aspergillus*

Infecção viral

- Herpes vírus - mais comuns
- Podem ficar latentes:
 - HSV e VZV (gânglios neurais)
 - CMV (monócitos)
- Quando pensar
 - Ulcerações vesiculares, queimação retro-esternal, outros



Infecção viral

- Antivirais
 - Aciclovir
 - HSV e VZV
 - Ganciclovir
 - CMV
 - Ribavirina
 - VSR
 - Amantadine e Rimantadine
 - Influenza
 - Oseltamivir e Zanamivir
 - Influenza A e B
 - Foscanet
 - HSV, VZV e CMV

Infecções oportunistas

- *P. jirovecii* (*P. carinii*)
 - Sulfa/trimetropin, dapsona
 - Pentamidina
 - Atovaquone
- *S. stercoralis*
 - Tiabendazol
 - Ivermectina
 - Nitazoxanida

Neutropenia febril

- Transfusão de granulócitos
 - Pacientes neutropênicos graves com infecção refratária
 - Aferese – no mínimo 1×10^{10} PMN
 - Uso de doadores HLA “compatíveis”
 - Irradiar granulócitos
 - Controverso
 - Poucos estudos randomizados
 - Risco de aloimunização e SARA
- Citocinas
 - G-CSF (filgastrina)
 - GM-CSF (sargamostrina)

