

PROTOCOLO DE NEUTROPÊNICO FEBRIL

SÃO PAULO - 2023

PROPOSTA DE MANEJO E TERAPÊUTICA DE NEUTROPÊNICO FEBRIL EM PACIENTES VIVENDO COM HIV NO IIER

Autores: Fernanda Cavallini Fernandes, Daniela de Toledo Gírio e Núcleo Executivo da CCIH do IIER.

Revisão e Atualização: Drs. Raquel Ito e Nilton José Fernandes. Fevereiro de 2023.

Finalidade

A neutropenia febril sem foco aparente é uma das situações mais comuns nos pacientes imunodeprimidos, onde o uso de antimicrobianos deve ser bem ponderado, para o sucesso no manejo destes pacientes. Sabe-se que cerca de 50% dos pacientes neutropênicos febris apresentam uma real infecção, em geral oculta e que pelo menos 20% dos pacientes com contagem de neutrófilos abaixo de 100 cels/mm³ apresentam bacteremia.

Objetivo

Orientar a condução de paciente neutropênico internado no Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Abrangência

Todas as unidades do Hospital, incluindo Pronto Socorro, Enfermarias e Terapia Intensiva.

Definições

Define-se como paciente neutropênico febril aquele que apresenta temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (ou temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) em uma única tomada ou temperatura oral $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (ou temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) durante mais de uma

hora. Neutropenia é definida como contagem de neutrófilos inferior a 500 céls/mm³ ou abaixo de 1000 céls/mm³ com previsão de queda para menos de 500 céls/mm³ nas próximas 48 horas (1,2).

Procedimentos Operacionais

Os microorganismos mais comuns causadores de bacteremia nesta situação são:

Gram-positivos
<i>Staphylococcus aureus</i> (incluindo MRSA)
<i>Estafilococos</i> coagulase negativa (<i>Staphylococcus epidermidis</i> e outros)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus</i> Grupo Viridans
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i> (incluindo VRE)
Gram-negativos
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

MRSA: *S. aureus* resistente à oxacilina; VRE: enterococo resistente à vancomicina

Apesar de vários microrganismos poderem estar relacionados a infecções nos pacientes imunodeprimidos, a *Pseudomonas aeruginosa* é isoladamente o germe mais frequentemente relacionado à infecção e morte desta população (3). Portanto, qualquer que seja o esquema empírico inicial do pacientes com suspeita de infecção e neutropenia, é mandatória a cobertura deste agente (4). Diante de quadro de neutropenia febril, a porta de entrada mais provável é o trato gastrointestinal ou a quebra de barreira cutânea, relacionada em especial ao uso de dispositivos intravasculares.

Um estudo caso-controle com pacientes HIV+ feito na Bélgica revelou que o risco do paciente apresentar infecção grave bacteriana ou fúngica quando neutropênico foi significativamente maior ($p < 0.001$) do que os pacientes não neutropênicos. O risco de infecção grave foi proporcional ao grau da neutropenia, estágio clínico da doença e nível de hemoglobina (20).

Terapia antimicrobiana empírica inicial

Devido à incapacidade prática de diferenciar nos pacientes neutropênicos febris o quadro realmente infeccioso do não infeccioso e à rápida progressão de infecção nestes pacientes, é imperioso o início precoce de antimicrobianos.

Atualmente, os cocos Gram positivos são responsáveis por 60% das bacteremias documentadas nestes pacientes, porém a importância dos bacilos Gram negativos deve ser considerada devido à sua progressão habitualmente fulminante. Nos casos de infecção por cocos Gram positivos, a progressão costuma ser mais indolente. Isto é bem documentado com os estafilococos coagulase-negativa. Já os *S.aureus*, pneumococos e a maioria dos bacilos Gram negativos são extremamente agressivos, necessitando de pronta ação antimicrobiana (5,6). No caso dos fungos, a candidemia parece ser mais tardia nos pacientes neutropênicos febris, embora possa apresentar-se como infecção primária. De maneira geral, ao escolhermos um esquema antimicrobiano, deve-se evitar a associação de drogas potencialmente tóxicas, como no caso do uso concomitante de anfotericina B, aminoglicosídeos e vancomicina.

Com objetivo de melhor manejo, passaremos a classificar a neutropenia em baixo e alto risco.

a) Neutropenia febril de baixo risco:

O tratamento antimicrobiano inicial pode ser realizado por via oral nos pacientes com **neutropenia febril de baixo risco**, ou seja, em pacientes sem sinais ou sintomas de comprometimento sistêmico da infecção, excetuando-se a própria febre. Os candidatos à terapia domiciliar, considerados de baixo risco e com evolução favorável são os apresentam todas as características a seguir:

- Adultos com idade <60 anos;
- Clinicamente estáveis e sem descompensação aguda de comorbidades;
- Neoplasia em remissão parcial ou completa;
- Ausência de pneumonia ou de infecções complicadas;
- Função hepática e renal normais;
- Previsão da duração da neutropenia <7 dias.

A melhor opção terapêutica nestas situações é o uso de **ciprofloxacina + amoxicilina/clavulanato**, para adequada cobertura de bacilos Gram negativos (incluindo *Pseudomonas aeruginosa*) e para cocos Gram positivos, especialmente espécies de estreptococos e enterococos. Ambas as drogas apresentam excelente absorção oral, sendo que a ciprofloxacina deve ser tomada longe das refeições, com pH ácido para melhor absorção (2). É importante ressaltar que a terapia antimicrobiana por via oral não é recomendada em pacientes em uso de profilaxia com quinolonas (1).

Nos esquemas empíricos iniciais de uso endovenoso, temos opção de monoterapia, terapia dupla com ou sem associação de glicopeptídeo (7). O uso de ciprofloxacina como monoterapia endovenosa apresenta resultados conflitantes, não sendo recomendado até o momento (12,13).

Nos casos de pacientes com **neutropenia febril de baixo risco**, estudos mostram que não há diferença de sucesso terapêutico entre o uso de mono ou terapia dupla. Para monoterapia endovenosa, a primeira opção seria o uso de **cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração com ação anti-pseudomonas (cefepima ou ceftazidima)** (8,9). De maneira geral, estudos recentes desencorajam o uso de cefalosporinas de 3ª geração (ceftazidima) como monoterapia devido a sua capacidade de indução de resistência a todos os β -lactâmicos, e pela indução de produção de β -lactamase de espectro estendido, além de várias enterobactérias mostrarem-se resistentes a esta droga. Além disso, a cobertura variável do pneumococo desencoraja esta escolha. Ao contrário da ceftazidima, tanto a cefepima quanto os carbapenêmicos apresentam excelente ação sobre *Streptococcus viridans* e pneumococos, sendo que a vancomicina é menos necessária como coadjuvante a terapia antimicrobiana nos casos de cefepima quando comparada com ceftazidima na monoterapia inicial (10). Entretanto, uma recente revisão sistemática (21) demonstrou aumento significativo na mortalidade de pacientes neutropênicos tratados com cefepima quando comparado com outros β -lactâmicos. Outras drogas que podem ser utilizadas como monoterapia são os carbapenêmicos (imipenem, meropenem) e a piperacilina-tazobactam (11). Considerando o perfil de sensibilidade dos microrganismos na nossa instituição, damos preferência ao uso de piperacilina-tazobactam, deixando os carbapenêmicos para uma situação de falha, preservando-os.

Todos os pacientes que iniciam antibioticoterapia empírica devem ser seguidos de perto, enquanto aguardamos os resultados das culturas.

Lembrar que este esquema instituído não está dando cobertura inicial para cocos Gram positivos metilina resistentes.

Lembrar que não é recomendado o uso de aminoglicosídeo como monoterapia, mesmo que o microorganismo isolado seja suscetível.

b) Neutropenia febril de alto risco:

Os pacientes neutropênicos com alto risco de complicações são aqueles que apresentam pelo menos um dos fatores de risco abaixo:

- Adultos com idade ≥ 60 anos;
- Clinicamente instáveis ou com descompensação aguda de comorbidades;
- Neoplasia em atividade ou progressiva;
- Disfunções orgânicas respiratória, renal, hepáticas e outras;
- Alteração gastrointestinal compatível com mucosite intensa;
- Suspeita de infecção em cateter venoso central;
- Previsão da duração da neutropenia >7 dias.

Para pacientes com **neutropenia febril de alto risco**, indicamos o uso de monoterapia com **cefepime ou piperacilina-tazobactam**. A associação com aminoglicosídeos a este esquema, apesar de comum em nosso meio, tem impacto

clínico questionável em publicações mais recentes. A desvantagem clara da associação é o maior risco de nefro e ototoxicidade, sendo freqüentemente necessário readequar o intervalo de administração do aminoglicosídeo conforme nível sérico da droga. No caso das quinolonas, existem menos estudos que respaldam o uso deste grupo na terapia combinada empírica inicial, lembrando-se que as ditas quinolonas respiratórias (gatifloxacina, levofloxacina e moxifloxacina) apresentam excelente ação contra cocos Gram positivos (pneumococos), porém pior atividade contra bacilos Gram negativos (*Pseudomonas*). Já com a ciprofloxacina ocorre o inverso, sendo a melhor fluoroquinolona contra *Pseudomonas* spp, porém com pior atividade contra cocos Gram positivos.

Atualmente, o uso de terapia empírica combinada (associação de aminoglicosídeos e/ou polimixinas) deve ser considerado apenas em pacientes graves na suspeita de infecção por Gram negativos multidrogarresistentes (infecção e/ou colonização prévia por estes agentes) (1).

O questionamento mais frequente nas instituições que lidam com pacientes imunodeprimidos com suspeita de quadro infeccioso é se devemos ou não iniciar com **terapia antimicrobiana incluindo drogas efetivas contra cocos Gram positivos nosocomiais como os *S. aureus* meticilina resistente (MRSA) e estafilococos coagulase-negativa meticilino-resistentes**. Devemos ponderar que estamos diante de um movimento mundial de preservação e racionalização do uso de vancomicina, frente ao crescente número de germes resistente a este antimicrobiano, provavelmente relacionado ao seu uso abusivo. Diante disso, órgãos de referência internacional como o “Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), o “European Organization for Reserarch and Treatment of Cancer (EORTC) e o “National Cancer Institute of Canada” sugerem que o uso da vancomicina ou outro glicopeptídeo (teicoplanina) devem ser reservados para uma segunda etapa no manejo do paciente neutropênico febril, não indicando estas drogas na terapia inicial (14,15). Em algumas situações específicas, o uso precoce de vancomicina está indicado, como na suspeita de **infecção relacionada ao CVC, infecção de pele e partes moles, pneumonia, instabilidade hemodinâmica ou colonização prévia conhecida por MRSA** (2). Existem estudos de combinação de vancomicina com vários outros antibióticos com ação contra bacilos Gram negativos, sem presença de interação relevante. Na suspeita de infecção por Gram positivos resistentes à vancomicina, recomenda-se o uso de outras drogas, como a linezolida (oxazolidinona), com a vantagem de terapia sequencial oral fora do hospital e a daptomicina (lipopeptídeo) (1).

Em relação ao uso de **antifúngicos**, devemos considerar que cerca de 20% dos pacientes com doenças onco-hematológicas e neutropenia desenvolvem infecção fúngica e este número aumenta para cerca de 40% se incluirmos resultados de autópsias destes pacientes (13,17). A *Candida* spp e *Aspergillus* spp. causador de doença invasiva são os fungos mais comumente encontrados nestes pacientes. A mortalidade global nos pacientes com candidíase invasiva

chega a 60%. A droga de escolha para estas infecções é a **anfotericina B**. O uso de anfotericina B deoxicolato tem sido desaconselhado para o tratamento de infecções fúngicas invasivas, por maior risco de reações infusionais e de toxicidade renal, além de piores desfechos clínicos, quando comparada com as formulações lipídicas de anfotericina B. Nos pacientes com baixo risco de aspergilose invasiva, o uso de fluconazol e das equinocandinas tem demonstrado bons resultados. As equinocandinas (caspofungina, anidulafungina e micafungina) têm boa ação fungicida sobre *Candida* spp e fungistática sobre a maioria das espécies de *Aspergillus*, sendo consideradas como terapia de primeira linha para candidemia e infecções invasivas por *Candida* spp. em pacientes neutropênicos (1). Entretanto, não possuem atividade sobre *Cryptococcus* spp. O fluconazol fica reservado para o tratamento da criptococose e das infecções fúngicas nos tecidos onde a penetração das equinocandinas não é adequada, como o olho, o sistema nervoso central e o trato urinário. Dentre os novos triazólicos, o voriconazol é considerado um potente azólico de segunda geração, com excelente ação fungicida sobre espécies de *Aspergillus* e maioria das espécies de *Candida*, sendo a droga de escolha para o tratamento de aspergilose invasiva (19). Um avanço importante desta droga é a possibilidade de uso domiciliar por via oral, devido a sua excelente biodisponibilidade por esta via. Apresenta como desvantagens o risco de hepatotoxicidade, as interações medicamentosas (com necessidade de monitoramento do nível sérico da droga), além da possibilidade do paciente apresentar distúrbio visual transitório e alucinações durante a terapia (1).

O uso rotineiro de antivirais de forma empírica em pacientes com neutropenia febril sem foco definido não está indicado.

Considerar o uso de **aciclovir** em pacientes neutropênicos que apresentem lesões em pele e mucosas compatíveis com **vírus herpes simples ou varicela-zoster** (1). Novos antivirais, como valaciclovir e famciclovir apresentam vantagens sobre o aciclovir, devido á melhor absorção oral e posologia mais confortável.

A infecção citomegálica é rara nos pacientes neutropênicos oncológicos, porém bem menos rara nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea e portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida. Portanto, o uso de **ganciclovir** deve ser considerado nos **pacientes com alto risco de infecção por CMV** e que tenham uma apresentação clínica compatível.

Nos pacientes **neutropênicos com sintomas respiratórios**, recomenda-se a coleta de amostras de nasofaringe e/ou orofaringe para a pesquisa de vírus respiratórios (especialmente durante surtos e epidemias) e o uso empírico de **oseltamivir** durante o período sazonal de influenza (1).

Uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF)

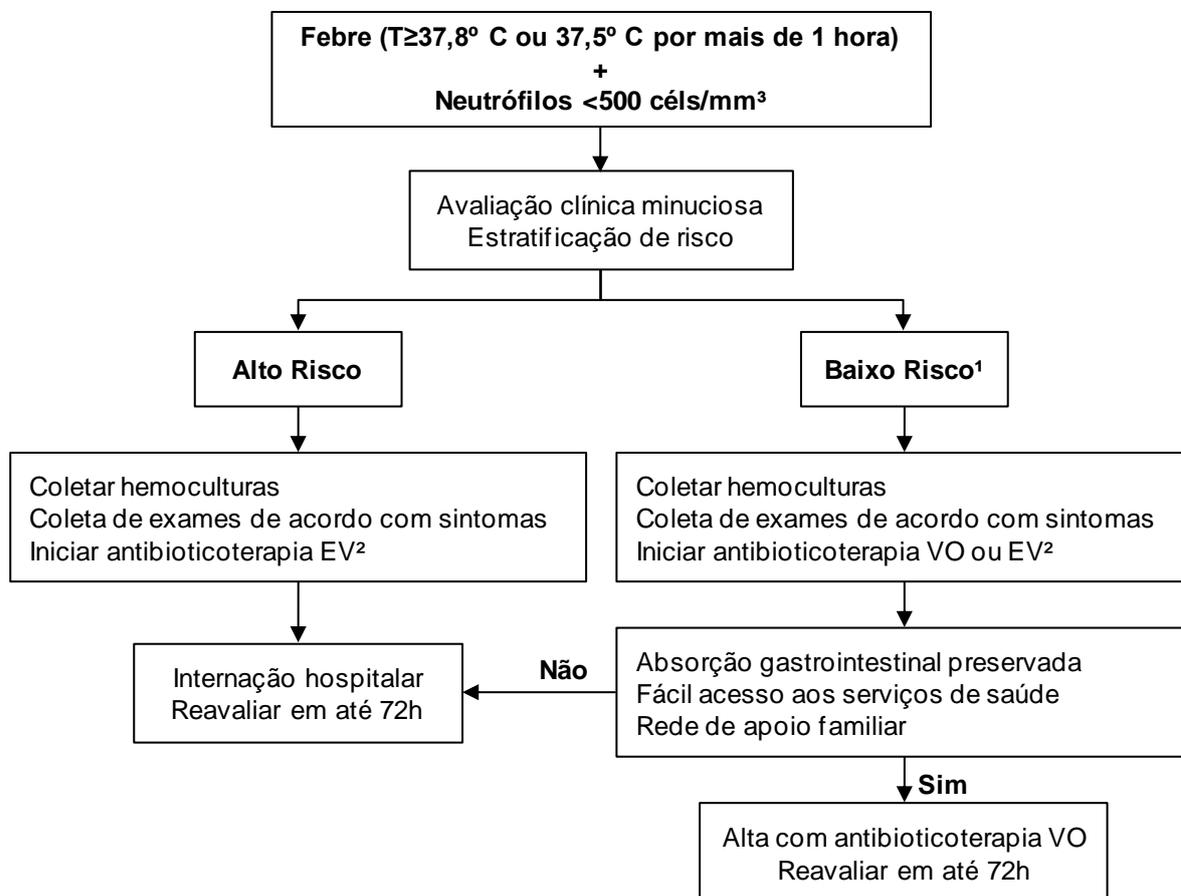
O uso profilático de fatores estimuladores de colônias de granulócitos tem sido recomendado em pacientes oncológicos (portadores de tumores sólidos e neoplasias hematológicas não-mielóides) com alto risco de neutropenia febril

(acima de 20%), em todos os ciclos de tratamento. Em pacientes com risco intermediário de neutropenia febril (10-20%), é importante considerar outros fatores de risco de complicações, como idade e a presença de comorbidades. Além destas abordagens, o uso de G-CSF deve ser considerado em pacientes com reserva medular comprometida devido a realização de vários ciclos de radioterapia e em pacientes neutropênicos no contexto da infecção pelo HIV (22,23).

Considerar o uso de **filgrastim (Granulokine®)** em pacientes com neutropenia febril de alto risco, que evoluem com piora clínica e sem previsão de recuperação de neutrófilos, na vigência de antibioticoterapia de amplo espectro (1,23). Recomenda-se que estes casos sejam avaliados e acompanhados em conjunto com a equipe de hematologia.

De maneira prática, as recomendações terapêuticas relacionadas ao neutropênico febril imunodeprimido no IIER devem seguir os fluxos em anexo.

ANEXO 1: AVALIAÇÃO INICIAL DO PACIENTE COM NEUTROPENIA FEBRIL (1,2,22)



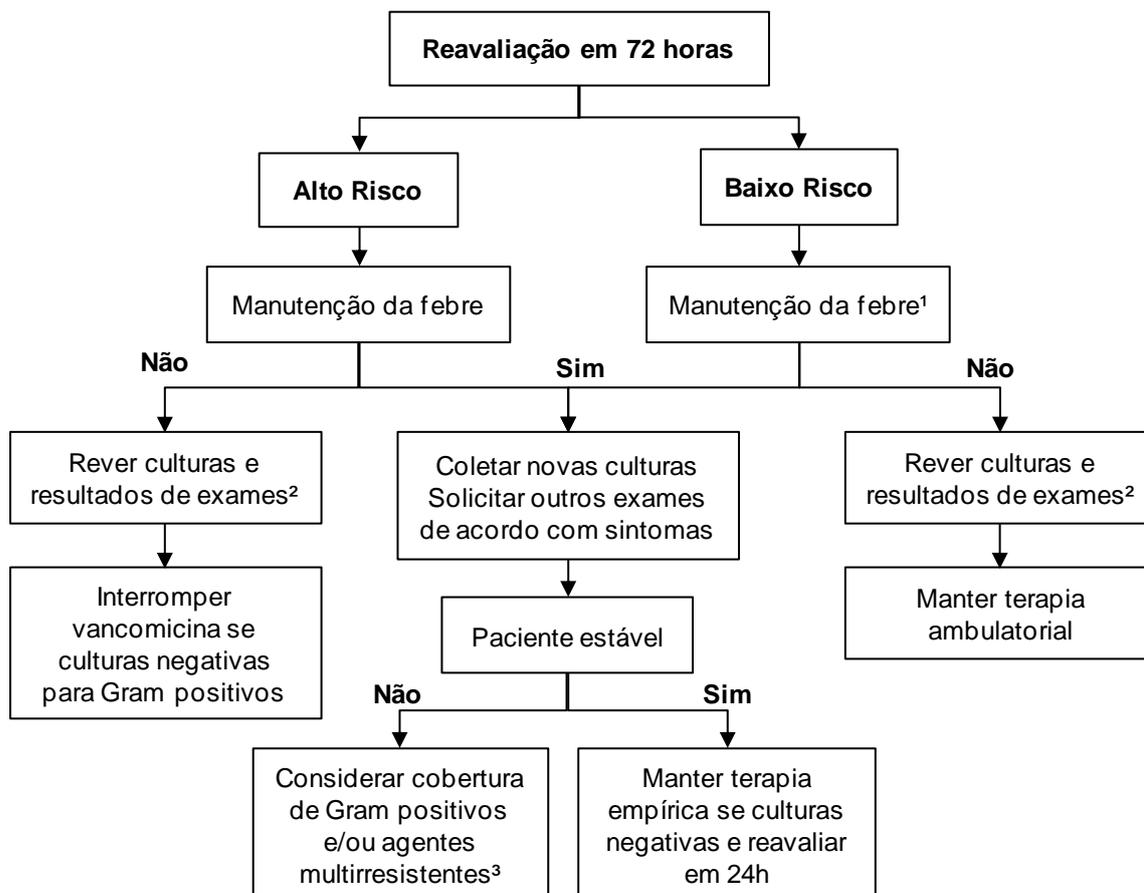
1. Neutropenia Febril de Baixo Risco (todos os critérios abaixo):

- Adultos com idade <60 anos;
- Clinicamente estáveis e sem descompensação aguda de comorbidades;
- Neoplasia em remissão parcial ou completa;
- Ausência de pneumonia ou de infecções complicadas;
- Função hepática e renal normais;
- Previsão da duração da neutropenia <7 dias.

2. Terapia antimicrobiana recomendada:

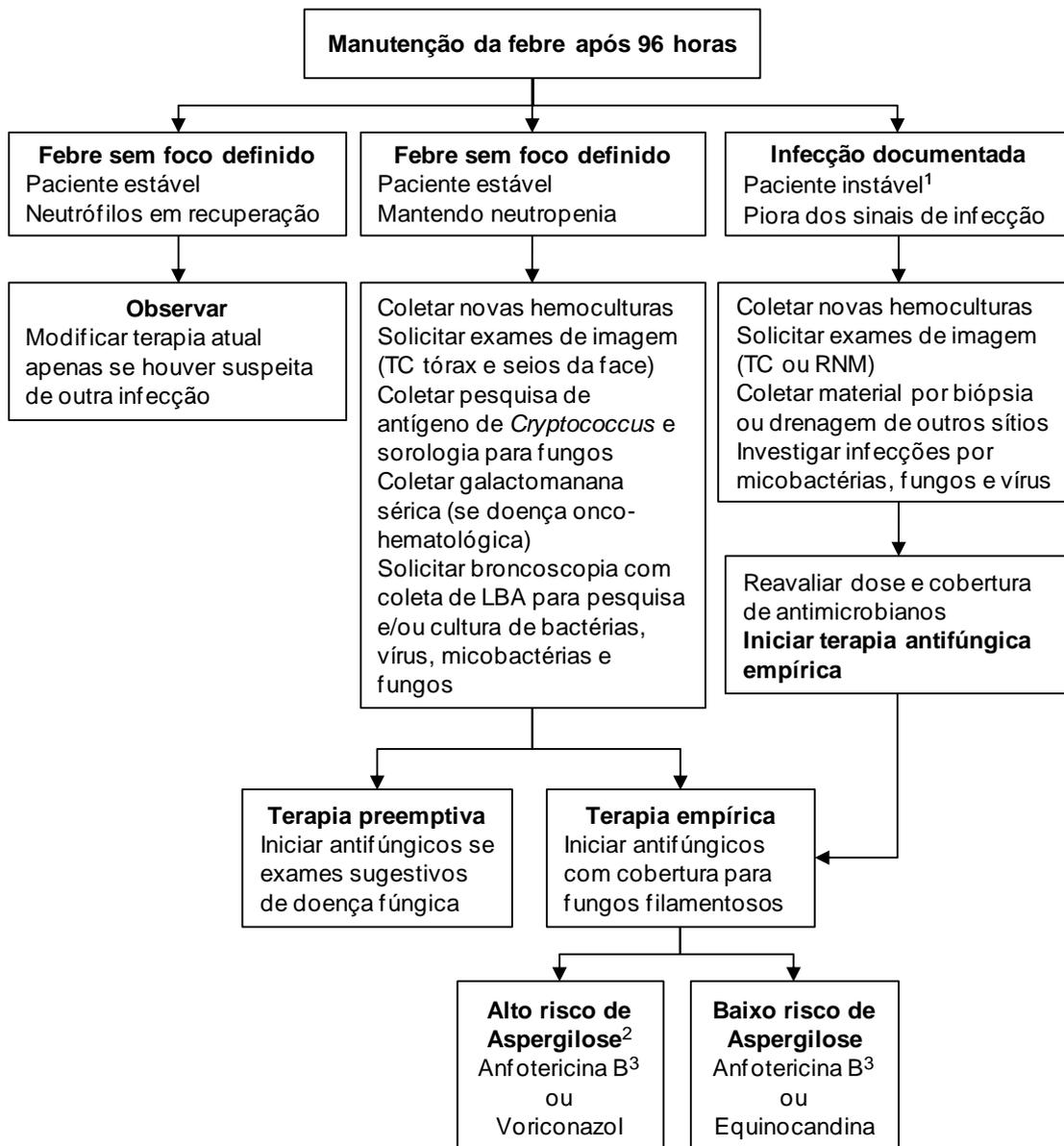
- EV: cefepime ou piperacilina-tazobactam + vancomicina se instabilidade hemodinâmica ou fatores de risco para Gram positivo (presença de CVC; pneumonia; infecção de pele e partes moles; colonização por MRSA);
- VO: ciprofloxacino + amoxicilina/clavulanato.

ANEXO 2: REAVALIAÇÃO DA NEUTROPENIA FEBRIL EM ATÉ 72 HORAS (1,22,23)



1. Pacientes de Baixo Risco com manutenção da febre: Iniciar antibioticoterapia EV e solicitar internação.
2. Tratar de acordo com a classificação da infecção:
 - **Neutropenia febril sem foco:** Manter terapia empírica até $N > 500$ céls/mm³ E paciente afebril >48h E clinicamente estável E culturas negativas.
 - **Infecção Clinicamente Documentada:** Manter terapia empírica de acordo com o sítio de infecção.
 - **Infecção Microbiologicamente Documentada:** Ajustar terapia de acordo com o agente isolado:
 - *S. aureus* - tratar por pelo menos 14 dias a partir da 1ª hemocultura negativa;
 - *Staphylococcus* coagulase negativos - tratar por 10 dias;
 - Enterobactérias - tratar por 14 dias;
 - *P. aeruginosa* - tratar por 14 dias.
3. Pacientes instáveis e sem recuperação de neutrófilos: considerar o uso de filgrastim (Granulokine®).

ANEXO 3: REAVALIAÇÃO DA NEUTROPENIA FEBRIL APÓS 96 HORAS(1,2,23)



1. Pacientes instáveis e sem recuperação de neutrófilos: considerar o uso de filgrastim (Granulokine®).
2. Pacientes com alto risco de aspergilose: neutrófilos ≤ 100 céls mm^3 por mais de 10 dias.
3. Sempre que possível, utilizar formulações lipídicas de anfotericina B.

Monitoramento e Indicadores

Porcentagem de antimicrobianos liberados para pacientes com neutropenia febril adequados ao protocolo.

Referências bibliográficas:

1. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 3.2022. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93.
3. Collioud D, van der Auwera P, Viot M, et al. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. *Support Care Cancer* 1993; 1:34–6.
4. Schimpff SC, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med*. 1971;204:1061–1065.
5. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97:256–64.
6. Pizzo PA, Ladisch S, Robichaud K. Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients. *Cancer* 1980; 45:206–7
7. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ et al. Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem. *Hematology* 2001 (1):113.
8. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? *Clin Infect Dis* 1999; 29:508–14
9. Raad II, Abi-Said D, Rolston KV, et al. How should imipenem-cilastatin be used in the treatment of fever and infection in neutropenic cancer patients? *Cancer* 1998; 82:2449–58.
10. Owens RC, Owens CA, Holloway WJ. Reduction in vancomycin consumption in patients with fever and neutropenia [abstract 458]. *Clin Infect Dis* 2000; 31:291
11. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1295–301
12. Johnson PRE, Liu Yin JA, Tooth JA. High dose intravenous ciprofloxacin in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:101–7.
13. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339:1092–6
14. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44(RR-12):1–13
15. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada–Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163:951–8.
16. Walsh TJ, Pizzo PA. Fungal infections in granulocytopenic patients: current approaches to classifications, diagnosis. In Holmberg K, Meyer R, eds. *Diagnosis and Therapy of Systemic Fungal Infections*. New York: Raven; 1989:47-70
17. Bodey GP, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:99–109.
18. Denning DW. Echinocandins and pneumocandins: a new antifungal class with a novel mode of action. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40:611–614
19. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Invasive fungal infections Group of the European organization for research and treatment of cancer and the global aspergillus

- study group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15
20. Hermans P e cols. Neutropenia in patients with HIV infection: a case control study in a cohort of 1403 patients between 1982 and 1993. *J Hematother Stem Cell Res.* 1999;8 Suppl 1:S23-32.
 21. Yahav D. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* - 01-MAY-2007; 7(5): 338-48
 22. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract.* 2019 Jan;15(1):19-24.
 23. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.