



ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA

Guia do Episódio de Cuidado

Neutropenia Febril

A neutropenia febril (NF) é uma das complicações mais comuns e, potencialmente grave, em pacientes oncológicos em vigência de quimioterapia. Definimos neutropenia febril como febre em vigência de neutropenia $<500 \text{ mm}^3$ ou menor que $1.000/\text{mm}^3$ com previsão de queda para menos de $500/\text{mm}^3$ nos próximos dois dias. A gravidade da NF está diretamente relacionada à neoplasia de base e ao protocolo quimioterápico utilizado.

Todos os pacientes com suspeita de NF deverão receber terapia antimicrobiana em até uma hora após a triagem, independente da indicação de internação.

I - ASSISTENCIAL

1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Febre aferida ($\geq 37,8^\circ\text{C}$) ou referida + neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ ou menor que $1.000/\text{mm}^3$ com previsão de queda para menos de $500/\text{mm}^3$ nas próximas 48 horas

* Em caso de síndrome gripal o protocolo caso suspeita COVID-19 também deverá ser aberto

2. ESCORE DE RISCO

Classificação por gravidade

Quanto a estratificação de risco de complicação adotamos o escore MASCC. Sua pontuação máxima é de 26, e **quanto maior a pontuação menor o risco**. Sendo ≥ 21 baixo risco e <21 são considerados alto risco. Todos os pacientes deverão ser internados independente da pontuação.

Tabela 1 - Adaptada de *ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia, 2016*

Sintomas leves	5 pontos
Sintomas moderados	3 pontos
Sintomas graves	0 pontos
Ausência de hipotensão ($\text{PAS} > 90$)	5 pontos
Ausência de DPOC	4 pontos
Tumor sólido ou linfoma sem antecedente de infecção fúngica anterior	4 pontos
Ausência de desidratação	3 pontos
Paciente proveniente de ambiente extra hospitalar	3 pontos
Idade < 60 anos	2 pontos

3. INDICAÇÃO INTERNAÇÃO

Em nosso serviço, todos os pacientes com neutropenia febril deverão ser internados;
Em caso de choque séptico, internar em leito de UTI e seguir o fluxo de sepsis institucional.

4. MANEJO CLÍNICO ATENDIMENTO INICIAL

Coleta de exames:

- Hemograma completo
- PCR
- Função renal (U, Cr, Na e K)
- Raio X de tórax*
- Par de hemocultura periférica **
- Urocultura

* A indicação de realização de TC de tórax fica a critério do médico avaliado

**Se PICC, Porth a Cath ou Permcat, também deverá ser coletado HMC do dispositivo

5. TRATAMENTO

5.1 ESCOLHA DO ANTIMICROBIANO

A terapia antimicrobiana deverá ser escolhida baseada no MASCC e gravidade da apresentação clínica. Deve apresentar cobertura antipseudomonas e ser **iniciado em até uma hora após a hipótese diagnóstica**.

- | |
|---|
| • MASCC $\geq$ 21: amoxicilina-clavulanato (875+125mg) a cada 12 horas + ciprofloxacino 500mg a cada 08 horas OU Levofloxacino 750mg 1xdia |
| • MASCC < 21 sem instabilidade clínica: Cefepime 2g a cada 8 horas OU Piperacilina-Tazobactam a cada 06 horas; se colonização prévia por ESBL optar por Meropenem 1g a cada 8 horas |
| • MASCC < 21 com instabilidade clínica: Vancomicina (ataque* 20-25mg/kg e iniciar manutenção** 12 horas após 15-20mg/kg) + Meropenem 2g a cada 08 horas em infusão estendida (03 horas) $\pm$ Anidulafungina (ataque 200 mg e manutenção 100 mg 1x dia)***ou micafungina 100 mg EV 1x/dia |

*Vancomicina ataque: máximo 3g/dose

**Vancomicina manutenção: máximo 2g/dose

***Pacientes com neutropenia prolongada (neutropênicos $\geq$ 10 dias) e oncohematológicos têm maior risco de candidemia, sendo indicado cobertura empírica para esses pacientes em caso de choque séptico

5.2 MANEJO CLÍNICO INTRA HOSPITALAR

Coleta de swab de vigilância

Todos os pacientes oncohematológicos internados deverão ter swab de colonização para VRE e KPC coletados em ambiente intrahospitalar.

- Se swab de vigilância para KPC positivo, iniciar **Ceftazidima-Avibactam 2,5g a cada 8hrs**.
- Se swab de vigilância para VRE positivo iniciar **Daptomicina 10mg/kg 1xdia ou Linezolida 600mg a cada 12hrs ou Linezolida 600mg a cada 12hrs**

5.3 REAVALIAÇÃO 72 EM HORAS

- Reavaliar todos os pacientes em 72hrs ou reavaliar a qualquer momento se piora clínica ou sepse grave
- A depender da nova classificação, seguir o fluxograma e as recomendações no item 3 e 4
- O ajuste da terapia antimicrobiana deve ser baseado nos agentes isolados em cultura ou na reclassificação

5.4 DESCONTINUAÇÃO ANTIMICROBIANA

Considerar suspensão se ao menos 1 dos 3 critérios abaixo:

- | |
|--|
| • 72 horas após abertura do protocolo paciente com hemocultura negativa, afebril por 48 horas, e recuperação de neutrófilos (>500) mm^3 |
| • Se paciente afebril por 96 horas, sem recuperação de neutrófilos (≤ 500) e hemocultura negativa |
| • Se paciente se mantiver febril e sem recuperação de neutrófilos após 72 horas de terapia antimicrobiana adequada instituída, solicitar avaliação da infectologia |

- **Colonização por Gram negativo exceto Pseudomonas sp resistente a carbapenemase:** Usar droga eficaz contida no antibiograma estendido. Dar preferência para ceftazidime/avibactam caso sensível ao invés de amicacina ou polimixina pela toxicidade.

Paciente estável ou instável : Ceftazidima/avibactam 2,5 g EV 8/8h

Obs: usar terapia associada com amicacina ou polimixina nos tratamentos empíricos na suspeita de agente resistente a carbapenemase.

- **Colonização por Pseudomonas sp resistente a carbapenemase:** Usar droga eficaz contida no antibiograma estendido. Dar preferência para ceftolozane/avibactam caso sensível, ao invés de amicacina ou polimixina pela toxicidade.

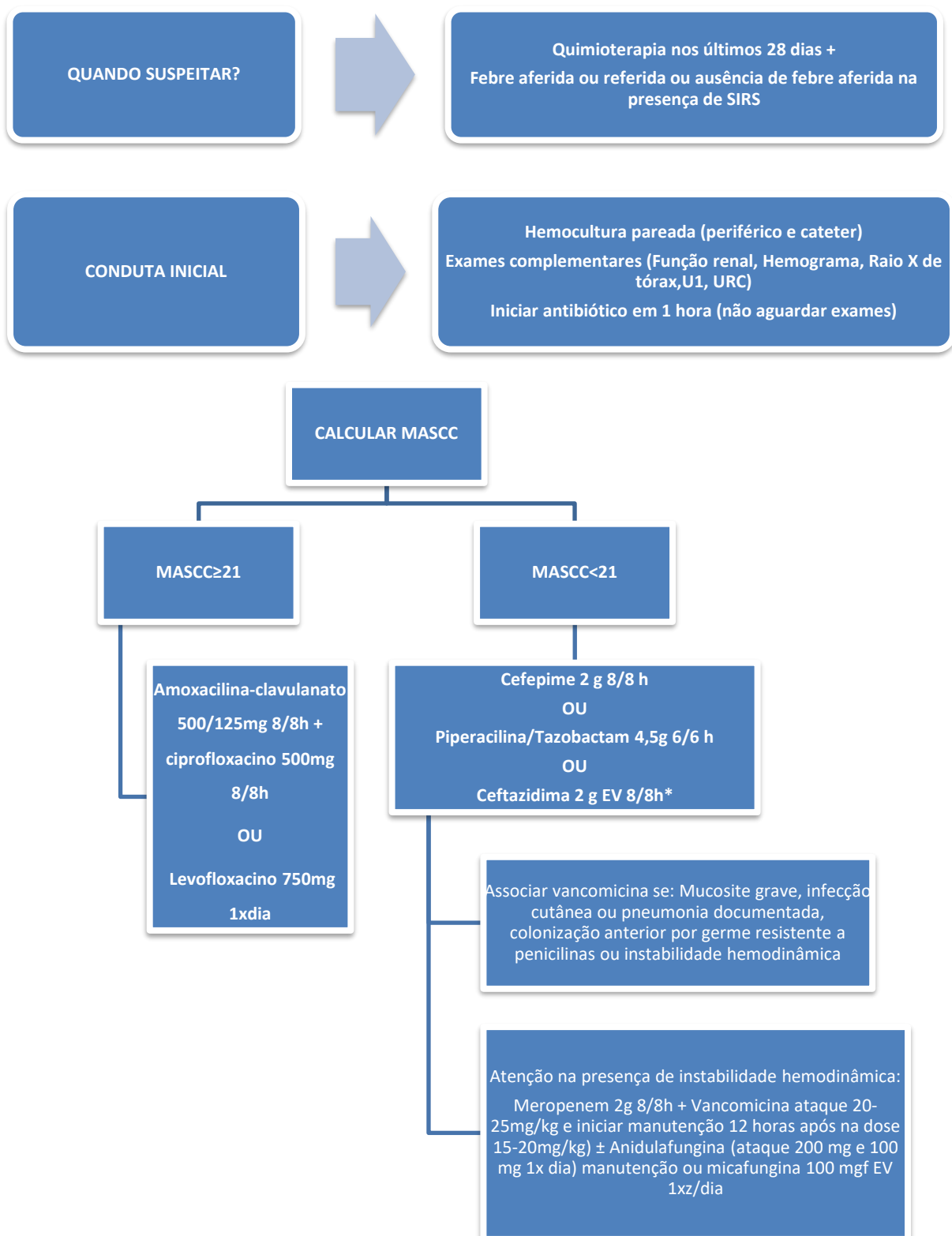
Paciente estável ou instável, **sem** evidencia de foco pneumônico : Ceftolozane/tazobactam 1,5 g EV 8/8h

Com foco pneumônico: Ceftolozane/tazobactam 3,0g EV 8/8h

Obs: usar terapia associada com amicacina ou polimixina nos tratamentos empíricos na suspeita de agente resistente a carbapenemase.

- Avaliar necessidade de troca de antimicrobiano de acordo com o resultado do swab de neutropenico em pacientes que evoluem instabilidade.

6. FLUXOGRAMA ATENDIMENTO INICIAL



* No Morumbi, a droga inicial de escolha para neutropenia febril é Ceftazidima (baseado na microbiota local)

7. ALTA HOSPITALAR

- bom estado geral
- afebril há pelo menos 24 horas
- recuperação medular
- culturas negativas

II – INDICADORES DE QUALIDADE

- mediana de tempo entre admissão e administração de antibiótico (meta: 1h)
- escolha adequada de antimicrobiano de acordo com protocolo local

III. GLOSSÁRIO

MASSC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

PAS: Pressão arterial sistólica

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

HMC: Hemocultura

PCR: Proteína C-reativa

U: Uréia

Cr: Creatinina

Na: Sódio

K: Potássio

IV – HISTÓRICO DE REVISÃO

Versão 2: unificação do protocolo para todas as unidades do Sistema Einstein

V. Referências

1. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.
2. Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers; [Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update](#) *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:14, 1443-1453
3. Bhardwaj, P.V., Emmich, M., Knee, A. *et al.* Use of MASCC score in the inpatient management of febrile neutropenia: a single-center retrospective study. *Support Care Cancer* 29, 5905–5914 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06154-4>
4. 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. *Clin Infect Dis* 52:e56-e93, 2011
5. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos, 2016, Ministério da Saúde. http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Anemia_AplasticaMielodisplasiaNeutropenia.pdf
6. Philip A. Pizzo, Donald Armstrong, Gerald Bodey, Ben de Pauw, Ronald Feld, Michael Glauser, Harold Gaya, Judith Karp, Jean Klastersky, Giuseppe Todeschini, Jan Verhoef, James Wade, Lowell S. Young, Jack Remington, From the Immunocompromised Host Society: The Design, Analysis, and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient: Report of a Consensus Panel, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 161, Issue 3, March 1990, Pages 397–401, <https://doi.org/10.1093/infdis/161.3.397>
7. Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2002 Nov 15;35(10):1139-46. doi: 10.1086/342904. Epub 2002 Oct 17. PMID: 12410472.
8. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, Losito AR, Corcione S, Saffioti C, Bartoletti M, Maiuro G, Cardellino CS, Tedeschi S, Cauda R, Viscoli C, Viale P, Tumbarello M. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Dec;20(12):1357-62. doi: 10.1111/1469-0691.12747. Epub 2014 Aug 11. PMID: 24980276.
9. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038–3051.
10. Andrea J. Zimmer and Alison G. Freifeld [Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer](#) *Journal of Oncology Practice* 2019 15:1, 19-24

Código Documento: CPTW331.2	Elaborador: Kamilla F. de Moraes Moacyr Silva Junior Carolina Feres	Revisor: Juliana Todaro	Aprovador: Giancarlo Colombo	Data de Elaboração: 06/04/2023 Data de revisão: 23/11/2023	Data de Aprovação: 23/11/2023
---------------------------------------	---	--------------------------------------	---	---	---