

Neutropenia no doente com cancro do pulmão - Protocolo de abordagem (2009)

Ana Barroso, Bárbara Parente

Unidade de Pneumologia Oncológica

Serviço Pneumologia - Directora Dr^a Bárbara Parente

CHVNGaia/Espinho EPE

2009

Introdução

As Orientações para a abordagem da neutropenia no doente com cancro do pulmão, como todas as normas de orientação, são apenas normas de orientação.

A interpretação e a aplicação clínica das normas de orientação serão da responsabilidade individual de cada clínico.

Nas situações em que surjam dúvidas, a situação clínica deverá ser discutida com alguém com mais experiência ou em reunião de grupo.

Recomenda-se cuidado e sentido crítico ao usar quaisquer normas de orientação após a data de revisão.

Definições e abreviaturas

Neutropenia - < 500 neutrófilos/mcl (grau 4 OMS) ou < 1000 neutrófilos/mcl com um declínio esperado para ≤ 500 neutrófilos/mcl nas 48h seguintes

Febril - temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora

G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF): G-CSF - são Glicoproteínas que regulam a produção e libertação de neutrófilos da medula óssea.

Neutropenia febril - NF

Quimioterapia – QT

Radioterapia – RT

Trimetropim/Sulfametoxazol - TMP/SMX

Endovenoso - EV

Cateter Venoso Central - CVC

Número absoluto de neutrofilos - ANC

Normas de actuação

Medidas gerais

No doente em QT, principalmente se com risco elevado/moderado de desenvolver NF, o doente /família deverão:

- Ser informados dos riscos de infecção e da necessidade de medidas de higiene acrescidas.
- Ser instruídos para estarem atentos a sinais de infecção e à necessidade de avaliar regularmente a temperatura axilar.
- Saber onde recorrer em caso de suspeita de infecção.
- Possuir informação escrita acerca da sua doença e tratamento.
- Ter possibilidade de contacto 24h (idealmente) com a Unidade onde é seguido.

A equipa de saúde que lida com doentes em risco de neutropenia febril, deverá aplicar diariamente as medidas de controlo de infecção, nomeadamente lavar cuidadosamente as mãos sempre que necessário

Seleccção do regime de QT

A boa prática clínica, implica que seja escolhido o regime de QT (se igualmente eficaz) que tenha menor risco associado de neutropenia febril.

Utilização de G-CSF e RT

G-CSF devem ser evitados na QT/RT concomitante, particularmente se a RT envolve o mediastino. (ASCO)

Nos caso de RT isolada o uso dos G-CSF também não está indicado (> risco complicações e morte). (ESMO)

G-CSF

- G-CSF

- Figrastim - Neupogen®
- Lenograstim - Granocyte®
- Pegfilgrastim - Neulasta®

- Filgrastim, Lenograstim e Pegfilgrastim
 - São todos clinicamente eficazes
 - Não é recomendado administrar estes fármacos no mesmo dia da QT
- Filgrastim – dose diária 5ug/kg/dia; seringa – 300ug ou 480ug
- Lenograstim – dose diária (19,2 MIU)/m²/dia) - 5ug/Kg/dia
 - Iniciar 24 a 72h após o ciclo de QT estar terminado e tratar até à recuperação do nadir (habitualmente ≤ 14 dias)
 - Não suspender até que seja ultrapassado o limiar esperado e que a contagem de neutrófilos tenha voltado ao normal
- Pegfilgrastim – dose diária 6mg/ciclo ou 100ug/Kg
 - Conjugado covalente do G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) com uma molécula única de polietilenoglicol (PEG) de 20Kd.
 - Toma única SC

- Administrar 24h após o ciclo actual de QT estar terminado e 14 dias antes do ciclo seguinte
- O Pegfilgrastim deverá ser usado preferencialmente na profilaxia da NF

G-CSF e Profilaxia Primária da NF

- **Tipo de regime de QT**
 - Risco alto de NF- >20%
 - Risco intermédio de NF – 10 a 20%
 - Risco baixo de NF - <10%

	CPPC	CPNPC
Risco elevado (>20%)	Topotecano	
Risco intermédio (10-20%)	Carboplatina/Etoposido	Cisplatina/Paclitaxel Cisplatina/Vinorelbina Cisplatina/Docetaxel Cisplatina/Irinotecano Cisplatina/Etoposido Carboplatina/Paclitaxel Carboplatina/Docetaxel Docetaxel

Adaptado de NCCN e ESMO 2009

Todos os doentes com esquemas de QT com risco > 20% de NF, devem fazer G-CSF profilacticamente. (EORTC, NCCN, ASCO, ESMO)

Regimes QT associados a um risco de NF entre 10–20%, necessitam da avaliação individual dos factores de risco. (EORTC, NCCN, ASCO, ESMO)

Avaliação do risco de NF - NCCN

Factores de Risco do Doente

Idade \geq 65 anos

História prévia de QT ou RT (irradiação $>20\%$ medula óssea)

Envolvimento da MO pelo tumor

Condições prévias: neutropenia; infecção; feridas abertas, cirurgia recente; HIV

Mau performance status. Mau estado nutricional

Doença tumoral avançada

Co-morbilidades graves - Má função renal e/ou hepática

Não ter feito profilaxia antibiótica; Não ter feito G-CSF prévios

Risco Global de NF = Esquema de QT escolhido para o doente + factores de risco do doente

Se **risco elevado de NF** - efectuar G-CSF profiláctico

Se **risco intermédio de NF** - considerar o uso de G-CSF profiláctico

Se **risco baixo de NF** - não usar

O intuito do tratamento (curativo/paliativo) também deve pesar na decisão da utilização de G-CSF profiláctico

G-CSF e Profilaxia Secundária da NF

- Nos doentes a fazer esquemas de QT com risco de NF < 20%, os factores de risco inerentes ao doente devem ser (re)avaliados antes de cada ciclo de QT.
 - Na ausência de NF ou eventos neutropénicos limitantes da dose, manter vigilância.
 - Se alteração do risco (>), ponderar o início de G-CSF.
- **A profilaxia secundária com G-CSF está recomendada:**
 - Nos doentes que tiveram uma complicação neutropénica com impacto clínico num ciclo prévio (onde não foi feito G-CSF profilático) e em que a redução de dose ou adiamento de ciclo pode comprometer o tratamento ou a sobrevida do doente.
 - Nos doentes que tiveram uma complicação infecciosa grave num ciclo prévio.
- Em muitas situações a redução de dose ou adiamento de ciclo podem ser uma alternativa razoável.
- **Se houve NF ou evento neutropénico limitante de dose:**
 - Com uso prévio de G-CSF profilático: considerar redução de dose ou mudança do esquema de QT.
 - Sem uso prévio de G-CSF profilático: considerar o uso de G-CSF profilático.
- **Se não houve NF ou evento neutropénico limitante de dose:** Repetir avaliação após cada ciclo subsequente.

- **Profilaxia Antibiótica NF**

O uso de antibioterapia profiláctica da NF continua a ser controverso. É necessário ponderar risco/benefício.

Não se recomenda o uso indiscriminado de antibióticos profilático.

G-CSF e Neutropenia sem febre

Os G-CSF não devem ser usados de forma rotineira nos doentes neutropénicos sem febre – ASCO; ESMO.

Neutropenia Febril

A febre num doente neutropénico é uma emergência médica. Os sinais e sintomas de infecção podem ser frustrantes em doentes neutropénicos.

Atitudes a tomar perante a suspeita de NF

- Precisar a data da última toma de QT
- Documentar febre ou história credível de febre
- Colher história clínica sumária, avaliar estado geral, parâmetros vitais e exame objectivo sumário - (boca, faringe, esófago, pulmões, períneo, olhos, acessos venosos – CVC?)
- Avaliar alergias medicamentosas (ex penicilina)
- Questionar antibioterapia recente (terapêutica ou profiláctica)
- Questionar o uso de imuno-supressores (ex corticoterapia sistémica)
- Pesquisar infecções ou colonizações documentadas recentemente
- Pesquisar contactos recentes com infecção (ex família)
- **Tratar com antibioterapia empírica precocemente**

Exames auxiliares de diagnóstico

- Hemograma
- Bioquímica (ionograma, função renal, enzimas hepáticas, bilirrubinas, PCR)
- Hemoculturas 2 - (periférica + CVC/2periféricas)
- Urina 2

- Rx de tórax
- Oximetria de pulso
- Microbiológico dirigidos de acordo com sinais e sintomas: urina, expectoração, fezes, exsudatos de feridas cutâneas...
- Exames imagiológicos dirigidos de acordo com sinais e sintomas

Bactérias mais frequentes na neutropenia febril

- Gram-positivos
 - *Staphylococcal species*
 - *Coagulase-negative staphylococci*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Streptococcal species*
 - *Viridans group*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Streptococcus pyogenes*
 - *Enterococcal species*
 - *Corynebacterium species*
- Gram-negativos
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella species*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Enterobacter species*
 - *Acinetobacter species*
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - *Non-aeruginosa Pseudomonas species*

G-CSF e tratamento da NF

G-CSF não devem ser utilizados por rotina para o tratamento da NF não complicada - ASCO, EORTC, ESMO e NCCN.

A utilização de G-CSF em doentes com NF, deve ser considerada nos **doentes que têm > risco de desenvolver complicações com a NF e que têm factores de prognóstico preditivos de má evolução clínica:**

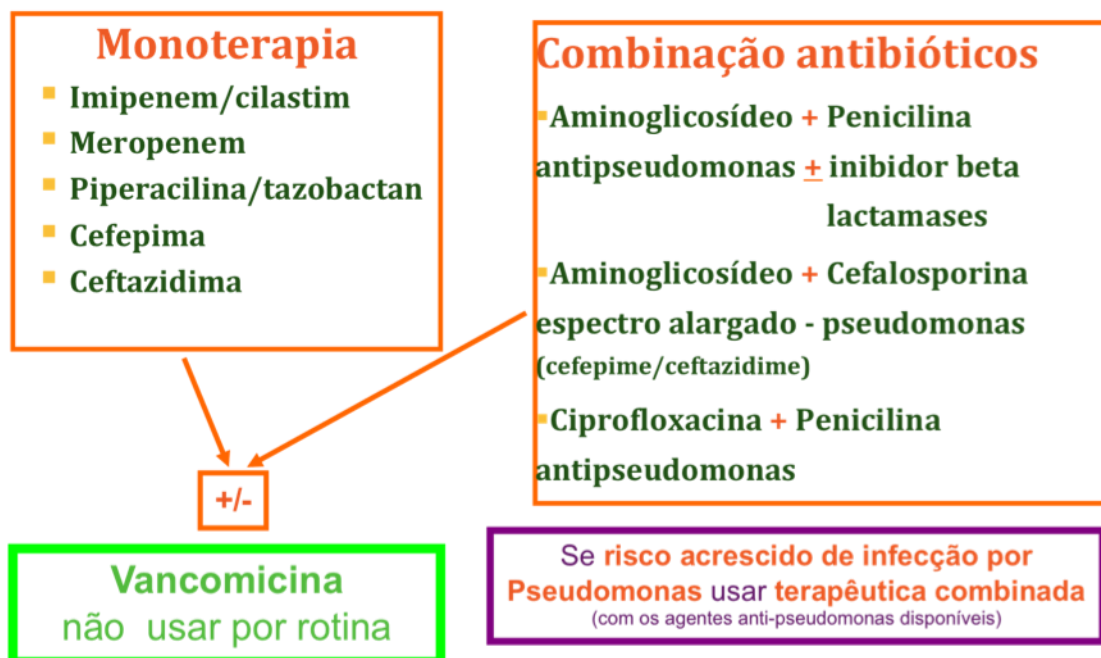
- Sépsis (hipotensão e disfunção multiorgânica)
- Idade > 65
- Previsão de neutropenia severa (nº absoluto neutrófilos <100/mcl)
- Previsão da duração da neutropenia > 7 a 10 dias
- Pneumonia
- Infecção fúngica invasiva
- Outras infecções clinicamente documentadas
- Início da NF durante uma hospitalização
- Doença primária não controlada

Uso terapêutico G-CSF na NF – NCCN (adaptado)



Antibioterapia e tratamento da NF

Antibioterapia (EV) empírica inicial na NF (NCCN - adaptado)



Quando usar vancomicina como antibioterapia empírica inicial:

- Suspeita de infecção relacionada com o cateter
- Culturas com gram + a crescer (não identificado)
- Colonização conhecida com MRSA ou *Pneumococcus* resistente penicilina/cefalosporina
- Instabilidade clínica (em doente sem resultados das culturas)
- Infecção de tecidos moles (+ + se área propícia a MRSA)

- Factores de risco para bacteriemia por *streptococcus viridans*
 - Mucosite severa; profilaxia prévia com ciprofloxacina ou TMP/SMX

Quando há critério para utilizar a vancomicina, a situação clínica deverá ser reavaliada em 2 a 3 dias. No caso de não se identificar nas culturas um gram positivo resistente, a vancomicina deverá ser suspensa.

O Linezolid é uma alternativa para doentes com intolerância à vancomicina

- O Linezolid pode causar mielossupressão se for usado \geq 14 dias

Anti-fúngico empírico na NF persistente

Se o doente com NF tratado com antibioterapia de largo espectro, mantém NF ao fim de 4 a 7 dias, deverá iniciar antifúngico empiricamente – Anfotericina B lipossómica (cobre fungos filamentosos *ex Aspergillus*)

O fluconazol (se não foi usado de forma profiláctica previamente) pode ser uma boa escolha, contudo não cobre fungos filamentosos.

Score de risco MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

Adaptado de Klastersky et al, JCO 2000; 18:3038-

51

Score de risco MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

Identificação doentes com risco infecção severa primeiras 24h NF

Características	score	MASCC - Score máximo = 26
NF sem sintomas ou ligeiros / moderados/ graves	5 / 3 / 0	
Sem hipotensão(Tas> 90mmHg)	5	
Sem DPOC	4	
Tumor sólido ou sem infecção fúngica prévia se TL	4	
Sem desidratação com necessidade de fluidos EV	3	
NF com sintomatologia moderada	3	
Doente ambulatorio	3	
Idade<60 anos	2	

MASCC Baixo risco ≥ 21
Alto risco ≤ 20

Adaptado de Klastersky et al, JCO 2000; 18:3038-41

Cheney G, et al, Supportive Care in Cancer 2004; 12:100-105

Predição do risco inicial no doente com NF

- **Doente alto risco** - deverá ser internado e tratado com antibiótico EV:
(se qualquer um dos itens abaixo)
 - MASCC <21
 - Previsão de neutropenia prolongada severa:
ANC ≤ 100 cel/mm³ e neutropenia > 7 dias
 - Comorbilidades significativas ou instabilidade clínica

- Doente hospitalizado aquando do inicio do síndrome febril
 - Insuficiência hepática (> 5x transaminases)
 - Insuficiência renal (Cl creatinina <30ml/min)
 - Cancro do pulmão com progressão da doença após 2 ciclos de QT
 - Pneumonia ou outra infecção complexa no inicio da NF
 - Mucosite grau 3-4
-
- **Doente baixo risco** - ponderar internar e tratar EV, ou PO, ou de forma sequencial. Outra opção será tratar em ambulatório PO, ou EV em regime de hospital de dia.

(nenhum critério de alto risco e a maioria dos seguintes):

- MASCC ≥ 21
- Doente ambulatório aquando do inicio da febre
- Sem co-morbilidades agudas que exijam internamento
- Duração prevista de neutropenia severa < 7 dias
- Bom performance status (ECOG 0-1)
- Sem insuficiência hepática
- Sem insuficiência renal

Antibioterapia empírica no doente instável

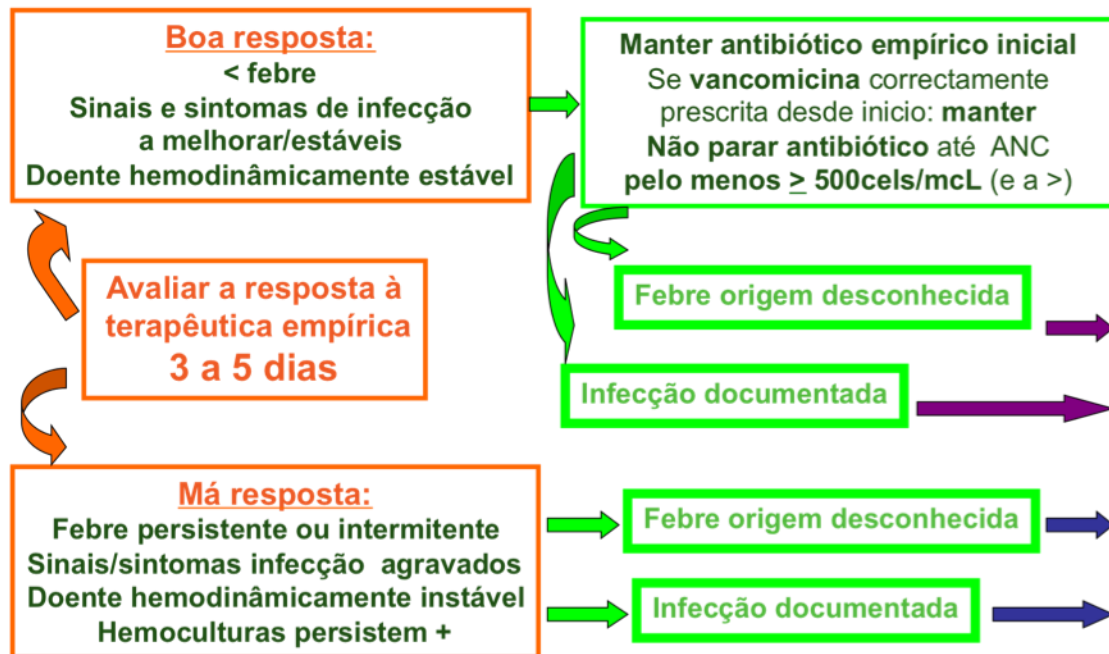
Doente em sépsis

- Beta-láctamico largo espectro (Imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam)
+ aminoglicosídeo
+ vancomicina
± fluconazol ou equinocandina (usar antifúngico se o doente não fazia profilaxia anti-fúngica)

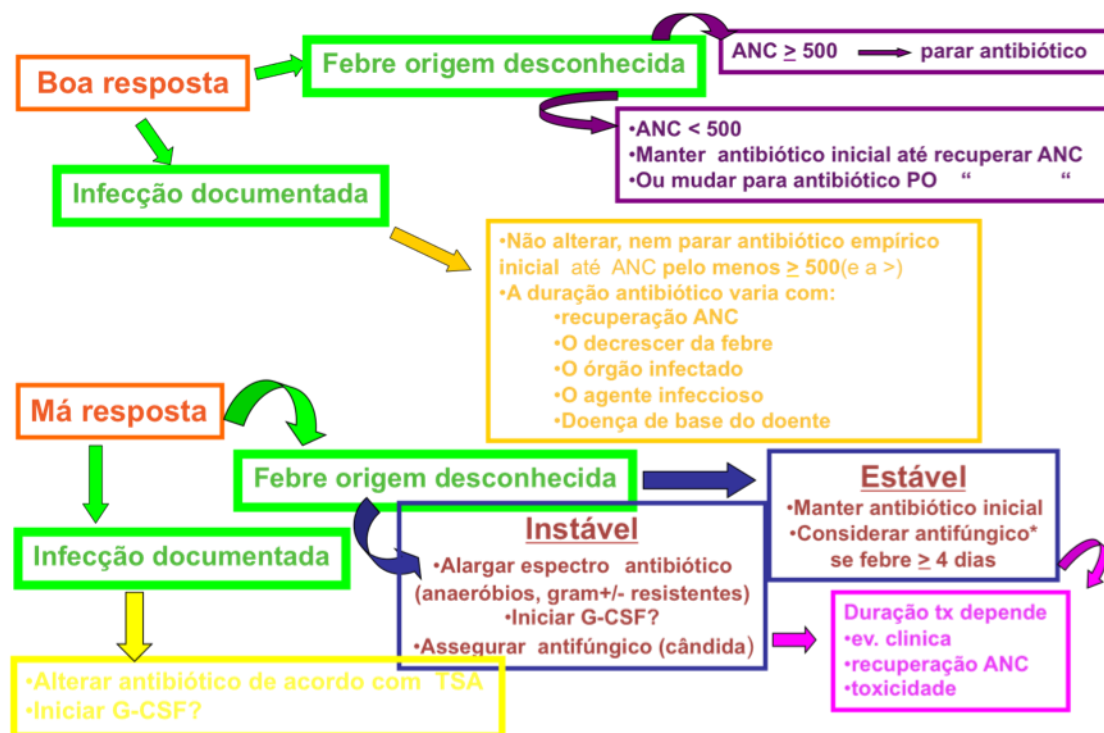
Seguimento dos doentes com NF

- Avaliação diária
- Habitualmente a demora média até o doente ficar apirético é de 5 dias (2 a 7 dias) - NF tratada com antibioterapia inicial apropriada
- É fundamental procurar saber resultados culturas diariamente e se necessário falar diariamente com os colegas da microbiologia
- No doente estável - repetir hemoculturas apenas se as iniciais forem negativas e o doente mantiver febre

Seguimento dos doentes com NF (adaptado NCCN)



Avaliação da resposta à terapêutica empírica 3-5 dias (adaptado NCCN)



Seguimento dos doentes com NF - infecção documentada (órgão ou microorganismo)

Tratar as infecções documentadas de acordo com o órgão infectado (se dúvidas consultar literatura), com o microrganismo encontrado e pelo menos até que ANC \geq 500 cels/mm³

- Pneumonias, sinusites, bacteriemias – 10-21 dias
- Infecções pele e tecidos moles não complicadas – 7 a 14 dias
- Todos os doentes com infecção por *S. aureus* devem fazer ecocardiograma transesofágico para avaliar se há vegetações valvulares
 - Se ausentes – tratar até 2 semanas após 1^a hemocultura negativa
 - Se presentes – tratar 4 a 6 semanas após 1^a hemocultura negativa

Os doentes que têm infecções documentadas e que ficam sem febre após antibioterapia empírica inicial, se têm baixo risco de complicações associadas à infecção poderão passar a tratamento PO adequado e ter alta.

Seguimento dos doentes com NF

Doentes com infecção origem desconhecida

- Infecção de origem desconhecida já sem febre
 - Se o doente não tem febre há pelo menos 24h e está clinicamente bem, prolongar a antibioterapia empírica inicial até resolução neutropenia - ANC \geq 500 celsmm3 (com tendência crescente)
 - Se doente de baixo risco, poderá passar antibiótico para PO – ciprofloxacina + amoxicilina/ácido clavulânico
- Doentes com NF persistente de origem desconhecida
 - Avaliação clínica diária – “procurar” o local da infecção

- Se febre após 4 dias de tratamento empírico: repetir culturas e exames radiológicos
- Se o doente se mantém estável e tem febre origem desconhecida: não alterar a antibioterapia se não há resultados microbiológicos ou alterações clínicas adicionais
 - Se após 4 a 7 dias de antibioterapia empírica o doente mantém febre, deverá iniciar antifúngico empiricamente (se não estiver a fazer antifúngico profilático)
- **Doentes com infecção severa ou refractária**
 - A falta de resposta à terapêutica sugere: infecção resistente à antibioterapia; níveis séricos inadequados do antibiótico; infecção vascular (ex CVC); emergência de uma segunda infecção bacteriana; infecção não bacteriana (fungos, vírus, parasitas); febre associada às drogas usadas.
 - Ponderar associar G-CSF
 - Ficar atento a sinais de alarme nomeadamente sinais e sintomas de sépsis e se +:
 - Repetir exame físico
 - Repetir hemoculturas, exames radiológicos
 - Alterar antibioterapia

Atitudes a tomar perante o doente com infecção severa ou refractária

- Alteração empírica da antibioterapia inicial
 - Associar vancomicina (se não estava já a fazer)
 - Se fazia ceftazidima pensar em resistências e substituir por imipenem ou meropenem
 - Se fazia imipenem ou meropenem pensar em infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* e substituir por piperacilina/tazobactam + aminoglicosídeo + TMP/SMX
 - Se não estava com antifúngico, iniciar fluconazol ou uma equinocandina (ex caspofungina)
 - **Os doentes baixo risco podem ser tratados:**
- No Hospital em internamento ou em regime de Hospital de dia com fármacos EV ou PO
- Em Casa com fármacos PO ou EV
 - Se: equipa hospitalar dedicada e motivada, infraestrutura institucional adequada, doente e família colaborantes, monitorização apertada, rápido e fácil acesso do doente aos cuidados de saúde (≤ 1 h), linha telefónica 24h.
 - O tratamento do doente com NF em ambulatório não deve ser a norma e deve ser reservado apenas a centros com experiência em identificar doentes com baixo risco de NF

- Ao ponderar o tratamento ambulatorio é necessário um período de vigilância inicial de 2 a 12h que permita: verificar que o risco é baixo + educar o doente + administrar a 1ª toma de antibiótico.

Os doentes baixo risco podem ser tratados:

- PO: Ciprofloxacina 500mg + Amoxicilina/ácido clavulânico 8/8h PO ou Ciprofloxacina + Clindamicina PO (se alergia penicilina)
 - Levofloxacina, moxifloxacina e ofloxacina parecem ser boas alternativas mas aguardam-se mais estudos (não usar quinolona no tratamento da NF se esta foi previamente usada como profilaxia)
- EV: Ceftazidima ou Imipenem/cilastatina ou Aztreonam + Clindamicina

Seguimento doentes com NF em ambulatorio

- Avaliação clínica diária, pelo menos até a febre começar a decrescer
- Reinternar se: cultura positiva; febre persistente ou recorrente após 3 a 5 dias de antibioterapia ; infecção grave; incapacidade de tolerar o antibiótico por efeitos laterais ou por intolerância da via oral

Bibliografia:

Practice Guideline - for the use G-CSF solid tumors and non-myeloid malignancies:

ASCO - Journal of Clinical Oncology 2006; 24 (19): 1-19

EORTC - European Journal of Cancer 2006; 42: 2433-53

ESMO – Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv162–iv165,
2009

NCCN – www.nccn.org; 2009

Practice Guidelines - for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer; - Management of febrile neutropenia:

IDSA – CID 2002:34

ESMO - Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv166–iv169,
2009

NCCN – www.nccn.org; 2009

Outra bibliografia consultada:

Kuderer NM, et al. Cancer 2006;106:2258–2266.

Chirivella I, et al. J Clin Oncol 2006;24:Abstract 668.

Bosly A, et al. Ann Hematol 2007, advance access published
October 20, 2007; doi:10.1007/s00277-007-0399-y.

Dubois et al. 2004, Supportive Cancer Therapy, 2:34-41
Granocyte® SmPC.

Neupogen® SmPC, Amgen 2007

Koumakis G, Vassilomanolakis M, Barbounisa V, et al.
Oncology 1999;56:28–35.

Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS, et al. *Ann
Pharmacother* 2006;40:4

Neulasta® SmPC, Amgen 2008. ⁶Crawford J. *Curr Hematol
Rep* 2002;1:95-102 02-7.

Crawford J, et al. *N Engl J Med*. 1991;325:164-170

Bonadonna G, et al. *N Engl J Med*. 1995;332:901-906.

Kuderer NM, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:3158-67. Pinto L, et
al. *Cur Med Res Opin* 2007;23:2283-95.

Von Minckwitz G, et al. Ann Oncol 2007; advance access
published September 9, 2007; doi:10.1093/annonc/mdm438.

Aapro M, et al. ECCO 14, Sept 2007:Abstract 0#2033. Von
 Minckwitz G, et al. The ASCO 2007 Breast Cancer
 Symposium, *Sept 2007*: Abstr
 Timmer Bonte JN et al. JCO 2005;23:7974-84; Holmes et al.
 JCO 2002;20:727-31; Lyman et al. JCO2004;22:4302-11
 Vogel CL et al. JCO 2005;23:1178-83
 Aapro MS, et al. *Eur J Cancer* 2006;42:2433–2453.
 Smith TJ, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:3187–3205.
 Gafter-Gvili A et al. Ann Intern Med 2005; 142: 979-95
 van de Wetering et al. Eur J Cancer 2005; 41: 1372-82
 Bonadio M et al. Biomed Pharmacother 2005; 59:511-6
 Pascoe J, Cullen M; Current Opin Oncol, 2006; 18(4): 325-9
 Herbst C et al. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21 ;
 (1): CD007107
 Bennett CL et al JCO 1999; 17:3676-81
 Garcia-Carbonero et al. J Natl Cancer Inst 2001; 93:31-8
 Caggiano V et al. Cancer. 2005; 103: 1916-24
 Clarck AO et al. JCO 2005; 23:4198-214
 Malick I et al. 2005, J Infect 42: 120-125
 Darmon M et al. 2002, Intensive Care Med 28: 1775-80
 Kuderer NM et al 2004; JCO 22, abstract 6049
 Balducci L et al. the Oncologist, 2007; vol 12, n°12, 1416-24
 Klastersky et al, JCO 2000; 18:3038-51
 Carnsten M, Supportive Oncology 2008; 5:199-208
 Green MD, et al. *Ann Oncol*. 2003;14:29-35
 Lyman GH. *Expert Opin Biol. Ther* 2005;5:1635-1646
 Crawford J, et al. *Ann Oncol*. 1997;8:1117-1124; Koumakis G,
 et al. *Oncol*. 1999;56:28-35;

Scott SD, et al. *J Manag Care Pharm*. 2003;9(suppl):15-21;
Chrischilles EA, et al. *Blood*. 2003;102. Abstract 1817;
Weycker D, et al. *Ann Pharmacother*. 2006;40:402-407;
Kloess M, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22. Abstract
2402:
Aapro MS, et al. *Eur J Cancer*. 2006;42:2433-2453;
Smith TJ, et al *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-3205
Tatcher et al JCO, 2000; 18: 395-404, ****Glaspy J et al(2001)
(abstract 1812). American Society of Hematology
Doorduijn et al JCO 2003; 21: 3041-50
Klastersky et al, JCO 2000; 18:3038-51
Carnsten M, Supportive Oncology 2008; 5:199-208;
Carstensen M, Corensen JB; The Journal of Supportive
Oncology, vol 6, n°5, Maio/Junho 08
Fortner BV. Support Care Cancer. 2005;13:522-8
Aapro MS, et al. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2433-2453;
Smith TJ, et al. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-3205
[www:// uptodate.com](http://uptodate.com)