Renata Eiras Martins

**Avaliação do risco de complicações decorrentes de
neutropenia febril em pacientes tratados no Instituto
do Câncer do Estado de São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Dr. Gilberto de Castro Junior

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Martins, Renata Eiras

Avaliação do risco de complicações decorrentes de neutropenia febril em
pacientes tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo / Renata Eiras
Martins. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oncologia.

Orientador: Gilberto de Castro Junior.

Descritores: 1.Neutropenia febril/complicações 2.Neutropenia
febril/quimioterapia 3.Febre/complicações 4.Neoplasias/complicações
5.Neoplasias/mortalidade 6.Neoplasias/quimioterapia 7.Estudos retrospectivos
8.Brasil/epidemiologia 9.Fatores de risco 10.Medição de risco

USP/FM/DBD-165/14

“La verdadera ciencia enseña, sobre todo, a dudar y a ser ignorante.”

Miguel de Unamuno

DEDICATÓRIA

**Ao meu querido tio Paulo,
saudades infinitas.**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais José Renato e Olga,
por todas as oportunidades oferecidas, todo o amor e o estímulo
em sempre buscar e não deixar de querer aprender.

“Pues cada árbol por su fruto se conoce”

Aos meus irmãos Rodrigo e Bruno,
pelo privilégio de tê-los em minha vida.

Aos meus tios Juan e Maria, por toda a amizade e
por me confiarem seu maior bem como afilhado, Matheus.

Ao Marco, pela paciência, compreensão e companheirismo
desde o início deste projeto.

Ao Dr. Gilberto de Castro Junior, meu orientador, pelo incansável estímulo,
orientação e sempre disponibilidade.

Ao Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff
pela oportunidade de fazer parte desta Instituição.

À Dra. Lígia Câmara Pierrotti
pela valiosa colaboração para a realização deste trabalho.

Aos colegas Dr. Giovanni Bariani e Dr. Henrique Cardoso
Cecotti pela inestimável coparticipação inicial no projeto.

Ao Dr. Otávio Augusto Camara Clark,
por ter me influenciado positivamente desde o nosso primeiro contato
durante a minha graduação.

À Sra. Suely
do Serviço de Biblioteca e Documentação da FMUSP.

À Secretaria de Pós – Graduação, pelo apoio.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Nomenclatura das drogas de acordo com o Manual das Denominações Comuns Brasileiras (acessível em www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira).

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	Neutropenia febril: definições e epidemiologia	1
1.2	Estimativa de risco de complicações nos pacientes com neutropenia febril	4
1.3	Tratamento da neutropenia febril	8
1.4	Justificativa do presente estudo	10
2.	OBJETIVOS	12
3.	MÉTODOS	13
3.1	Revisão de literatura	13
3.2	Aspetos regulatórios	13
3.3	Desenho do estudo	13
3.4	Crítérios de elegibilidade	14
3.5	Levantamento de dados do prontuário médico	15

3.6	Desfechos avaliados	16
3.7	Considerações estatísticas	16
4.	RESULTADOS	19
4.1	Características dos pacientes (casuística)	19
4.2	Características dos episódios de neutropenia febril	22
4.2.1	Escore MASCC	24
4.2.2	Parâmetros laboratoriais à admissão	26
4.2.3	Antibioticoterapia instituída	28
4.2.4	Sítios de infecção identificados e etiologia	28
4.2.5	Complicações clínicas graves	31
4.2.6	Desempenho do índice MASCC em 333 episódios de neutropenia febril	32
4.2.7	Análise univariada das variáveis de risco para complicações em 333 episódios de neutropenia febril	33
4.2.8	Análise multivariada das variáveis de risco para complicações em 333 episódios de neutropenia febril	36
4.3	Descrição do escore de risco de neutropenia febril em tumores sólidos	37
5.	DISCUSSÃO	40
6.	CONCLUSÕES	45
7.	ANEXOS	47
8.	REFERÊNCIAS	60

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BEG	bom estado geral
CDC	<i>Centers of Disease Prevention and Control</i>
DP	desvio padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da universidade de São Paulo
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
MASCC	Multinational Association for Supportive Care of Cancer
MDR	<i>multi-drug resistant</i> , bactérias multi-resistentes
MEG	mau estado geral;
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NF	Neutropenia febril
OR	<i>odds ratio</i> ; razão de probabilidades
P	probabilidade
REG	regular estado geral
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VR	valores de referência

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
bpm	batimentos por minuto
e	número de Euler
<i>Kappa</i>	índice de concordância
mEq/l	miliequivalente por litro
mm ³	milímetros cúbicos
mmHg	milímetros de Mercúrio
N	número de pacientes
°C	graus Celsius

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Histograma da distribuição das frequências do índice MASCC	25
Figura 2 - Diagrama de Bland-Altman entre os escores MASCC descritos em prontuário e calculados em 333 episódios de NF	26
Figura 3 - Curva ROC do desempenho do índice MASCC em 333 episódios de neutropenia febril	33
Figura 4 - Curva ROC do desempenho do escore proposto em 318 episódios de neutropenia febril em pacientes portadores de tumores sólidos	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Índice MASCC	6
Tabela 2 – Características dos pacientes (n = 295)	21
Tabela 3 – Comorbidades dos pacientes em 333 episódios de neutropenia febril	22
Tabela 4 – Apresentação clínica à admissão em 333 episódios de neutropenia febril	23
Tabela 5 – Valores laboratoriais (bioquímica) observados à admissão em 333 episódios de neutropenia febril	27
Tabela 6 – Valores laboratoriais (hematologia) observados à admissão em 333 episódios de neutropenia febril	27
Tabela 7 – Drogas antimicrobianas utilizadas á admissão hospitalar em 333 episódios de neutropenia febril	28
Tabela 8 – Patógenos identificados em 333 episódios de neutropenia febril	30
Tabela 9 – Complicações clinicas graves em 333 episódios de neutropenia febril	32
Tabela 10– Análise univariada das variáveis de risco para complicações em 333 episódios de neutropenia febril	34
Tabela 11 – Análise multivariada das variáveis de risco para complicações em 333 episódios de neutropenia febril	37
Tabela 12 – Probabilidade de ocorrência de um desfecho segundo as variáveis de risco para complicações em 333 episódios de neutropenia febril	39

RESUMO

Martins RE. *Avaliação do risco de complicações decorrentes de neutropenia febril em pacientes tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: Neutropenia febril (NF) é frequente complicação quimioterapia para tumores sólidos e é de suma importância a identificação dos pacientes de alto risco para o seu desenvolvimento. **OBJETIVOS:** Caracterização clínica, laboratorial e dos fatores de risco para NF em pacientes admitidos para antibioticoterapia. **MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo retrospectivo de todos os pacientes consecutivamente internados com NF no ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo) entre maio de 2008 e maio de 2012. Critérios de inclusão: idade ≥ 16 anos, diagnóstico de NF (temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ e neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ou entre $500\text{-}1000/\text{mm}^3$ com tendência à queda) em pacientes portadores de tumor sólido. Dados clínico-laboratoriais e de evolução foram coletados; realizada análise univariada e multivariada a fim de investigar a relação entre os fatores de risco e o desenvolvimento de complicações. **RESULTADOS:** 333 episódios de NF em 295 pacientes com tumores sólidos foram avaliados. Idade mediana de 57 anos (16-88), 150 do sexo feminino (51%). Os sítios primários das neoplasias mais frequentes foram mama (15%), pulmão (14%), sarcomas (13%), colorretal (10%), estômago (9%), cabeça e pescoço (8%) e testículo (5%). 31 pacientes (10%) apresentaram mais de um episódio de NF. À admissão, a mediana de contagem de neutrófilos foi $690/\text{mm}^3$, e a mediana de MASCC atribuído 19 (7-26). Sítios de infecção mais comumente identificados foram pulmão (19%), trato urinário (15%), corrente sanguínea (13%), abdominal (10%) e partes moles (8%); quanto à etiologia, bacilos Gram-negativos isolados em 36 (11%) episódios e cocos Gram-positivos em 15 (9%). Mediana de internação de 10 dias (0-106 dias). Alguma complicação grave foi identificada em 248 (74%) episódios, sendo que hipotensão (47%), admissão em UTI (35%), insuficiência renal (30%), insuficiência respiratória (19%) e alteração do estado mental (17%) as mais comuns ($> 10\%$). A mortalidade foi 14% (46 pacientes). A análise univariada revelou como fatores de risco para complicações idade ≥ 60 anos (OR 3.1, IC95% 1.75-5.47, $p 0.0001$), controle sistêmico da neoplasia (OR 0.51, IC95% 0.31-0.85, $p 0.01$), DPOC (OR 4.45, IC95% 1.71 – 11.54, $p 0.0016$), presença de sintomas ao diagnóstico (OR 2.16, IC95% 1.26-3.69, $p 0.0063$), desidratação (OR 4.63, IC95% 2.57-8.31, $p < 0.0001$) e regular ou mau estado geral (OR 3.31, IC95% 1.93-5.68, $p < 0.0001$). Na análise multivariada, permaneceram como fatores de risco a desidratação (OR 3.7, IC95% 2.09-6.78, $p 0.000009$), DPOC (OR 3.7, IC95% 1.27-11.04, $p 0.0166$) e idade ≥ 60 anos (OR 2.5, IC95% 1.37-4.58, $p 0.0029$). O modelo multivariado corretamente classificou os episódios como de alto risco em 75% dos eventos. Elaboramos um novo escore de risco baseado nos valores de OR, onde pacientes desidratados receberam quatro pontos, aqueles com DPOC três pontos e aqueles com idade ≥ 60 anos, dois pontos. O escore final corresponde à soma das parcelas acima. Consideramos os pacientes como de alto risco com escore > 5 pontos (sensibilidade 72%, especificidade 64%). **CONCLUSÕES:** Complicações clínicas graves são comuns durante os episódios de NF, em pacientes com tumores sólidos. DPOC, idade ≥ 60 anos e desidratação representam fatores de risco para o desenvolvimento de complicações. Um novo escore de fácil execução foi proposto, o qual deverá ser validado prospectivamente.

Descritores: Neutropenia febril/complicações; Neutropenia febril/quimioterapia; Febre/complicações; Neoplasias/complicações; Neoplasias/mortalidade; Neoplasias/quimioterapia; Estudos retrospectivos; Brasil/epidemiologia; Fatores de risco; Medição de risco.

SUMMARY

Martins RE. *Evaluation of the risk factors for severe complications during febrile neutropenic episodes in patients treated at Instituto do Câncer do Estado de São Paulo* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

BACKGROUND: Febrile neutropenia (FN) is a frequent complication during chemotherapy in solid tumors, and to identify those patients (pts) with higher risk of developing complications during FN episodes is important. Here we aimed to characterize those risk factors for severe complications during FN episodes in pts with solid tumors, admitted for intravenous antibiotics. **MATERIAL AND METHODS:** It is a retrospective study of all consecutive pts admitted with FN at ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo) between May/2008 and May/2012. Eligibility criteria included: age ≥ 16 y, the diagnosis of FN (documented axillary temperature greater than 37.8°C , and neutrophil count $< 500/\text{mm}^3$ or expected to fall below $500/\text{mm}^3$) as an adverse event of chemotherapy for a solid tumor. Potentially life-threatening complications during FN episodes were collected and univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to assess the relationship between risk factors and these complications. **RESULTS:** 333 FN episodes in 295 pts with solid tumors were studied. Median age was 57 y (16-88), 150 female (51%). Most frequent primary sites included: breast (15%), lung (14%), bone/soft tissues (13%), colorectal (10%), stomach (9%), head & neck (8%) and testis (5%). 31 pts (10%) presented more than 1 FN episode. At admission, median neutrophil count was $690/\text{mm}^3$, and the median MASCC score was 19 (7-26). Infection sites were identified as pulmonary (19%), urinary tract (15%), bloodstream (13%), abdominal (10%) and soft tissues (8%), and regarding etiology, Gram-negative bacilli could be isolated in 36 (11%) and Gram-positive cocci in 15 FN episodes (9%). All pts were admitted with a median duration of hospital stay of 10 d (0-106 d). Overall, a severe complication as a consequence of FN was detected in 248 episodes (74%), being hypotension (47%), ICU admission (35%), renal failure (30%), respiratory failure (19%) and altered mental state (17%) the most common ($> 10\%$), and 46 pts died (14%). A univariate analysis revealed age ≥ 60 y (OR 3.1, 95%CI 1.75-5.47, $p 0.0001$), controlled cancer (OR 0.51, 95%CI 0.31-0.85, $p 0.01$), previous COPD (OR 4.45, CI95% 1.71 – 11.54, $p 0.0016$), presence of symptoms (OR 2.16, CI95% 1.26-3.69, $p 0.0063$) or dehydration (OR 4.63, CI95% 2.57-8.31, $p<0.0001$) and regular or bad general condition (OR 3.31, CI95% 1.93-5.68, $p<0.0001$) as risk factors for complications. On multivariate analysis, only dehydration (OR 3.7, CI95% 2.09-6.78, $p 0.000009$), previous COPD (OR 3.7, CI 95% 1.27-11.04, $p 0.0166$) and age ≥ 60 y (OR 2.5, CI95% 1.37-4.58, $p 0.0029$) were associated with severe complications. The multivariate model correctly classified 75% of all FN episodes as complicated. We elaborated a new risk score based on the OR, where dehydrated pts scored 4 points, those with COPD 3 points and those with age ≥ 60 y 2 points. The final score was calculated by the sum of all above. We have considered as high risk pts those who scored > 5 points (sensitivity 72%, specificity 64%). **CONCLUSIONS:** Severe complications were common during febrile neutropenic episodes in pts with solid tumors. COPD, age ≥ 60 y and dehydration represent clinically significant risk factors for severe complications in FN pts. A new score was proposed, though it should be prospectively validated.

Descriptors: Febrile neutropenia/complications; Febrile neutropenia/drug therapy; Fever/complications; Neoplasms/complications; Neoplasms/mortality; Neoplasms/drug therapy; Retrospective studies; Brazil/epidemiology; Risk factors; Risk assessment.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Neutropenia febril: definições e epidemiologia

Com o substancial progresso no tratamento das neoplasias malignas, observou-se redução de aproximadamente 20% da mortalidade câncer-específico nas últimas décadas (Siegel et al., 2013). A imunossupressão secundária ao tratamento oncológico, mais especificamente a neutropenia, segue sendo um desafio clínico, com maior susceptibilidade a desenvolver infecções graves e potencialmente fatais (Sipsas et al., 2005; Crawford et al., 2004).

Neutropenia febril (NF), freqüente complicação e mais comum evento dose-limitante da terapêutica oncológica, pode ser definida como uma medida de temperatura oral ou timpânica igual ou superior a 38,3°C (ou equivalente) ou maior que 38,0°C por uma hora, acompanhada de contagem de neutrófilos no sangue periférico inferior a 500 células/mm³ ou entre 500-1000 células/mm³, com tendência à queda (Flowers et al., 2013; NCCN *guidelines*, 2013). Sabe-se que a medida de temperatura corporal mais acurada é aquela obtida através de cateter de Swan-Ganz em artéria pulmonar, porém não aplicável à rotina clínica diária (van Vliet M et al., 2009). Existem diferentes métodos disponíveis de mensuração da temperatura corporal, dentre eles o mais usual na prática clínica, tanto domiciliar quanto no atendimento médico, é a medida axilar (Tamai Y et al.,

2010; Dzaar AA et al., 2009; Petrilli AS et al., 2000). Portanto aceita-se a temperatura axilar maior ou igual a 37,8° C como correspondente à definição de febre em pacientes neutropênicos.

Trata-se de emergência oncológica, potencialmente fatal, com sua real incidência desconhecida, já que os dados são aqueles reportados em estudos clínicos aleatorizados, e que provavelmente não são representativos da realidade clínica diária, dado o viés de seleção (Lyman et al., 2011). Em recente estudo unicêntrico inglês, a incidência de NF reportada foi de 19,4 casos a cada 1000 pacientes oncológicos internados (Schelenz et al., 2012). Sabe-se que a maior parte dos pacientes desenvolve NF durante o primeiro ciclo de quimioterapia (Crawford et al., 2008) e que a mortalidade atribuível à NF varia de 5 a 11%, alcançando 82% em pacientes considerados de alto risco (Kuderer et al., 2006; Kuderer et al., 2005; Viscoli et al., 2005; Elting et al., 1997). O risco ajustado de mortalidade câncer-específico em pacientes com episódio prévio de NF é 15% maior do que os controles que não apresentaram NF (Lyman et al., 2010).

Outro aspecto importante refere-se ao impacto que a NF causa na qualidade de vida dos pacientes acometidos, pela necessidade de admissão hospitalar e/ou prolongamento do tempo de internação. Além disso, pelo elevado custo, NF tem parcela significativa no orçamento global destinado aos pacientes oncológicos (Schelenz et al., 2012; Stokes et al., 2009; Kuderer et al., 2006). No estudo de Schelenz et al. (2012), estimou-se um

custo médio de 2353 libras esterlinas (cerca de R\$ 7659,00) por episódio de NF, por paciente, com tempo de internação médio de 9,2 dias.

Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de NF podem ser categorizados como relacionados ao paciente, à neoplasia e ao tratamento. Estão entre esses: extremos de idade, baixo *performance status*, desnutrição, presença de comorbidades, episódio prévio de NF, estadios clínicos avançados, doença sistêmica não controlada, além de regimes quimioterápicos mais mielotóxicos e aqueles de maior dose-intensidade (Flowers et al., 2013; Lyman et al., 2005; Viscoli et al., 2005).

Uma vez que o desenvolvimento de NF é intimamente relacionado ao potencial mielotóxico do regime de tratamento sistêmico empregado, o risco desta complicação varia desde 5% (estimado nos pacientes com neoplasias primárias de cólon e reto, cabeça e pescoço, e mama) até 85-95% naqueles pacientes sob tratamento de leucemias agudas (Flowers et al., 2013; Smith et al., 2006).

Nas décadas de 60 e 70, os gram negativos eram os patógenos mais frequentemente isolados na corrente sanguínea dos pacientes com NF; progressivamente, durante as duas décadas seguintes, foram substituídos pelos gram positivos, sendo o advento de cateteres venosos plásticos, responsabilizado por tal mudança. (Flowers et al., 2013; Freifeld et al., 2011; Viscoli et al., 2005). Atualmente, os estafilococos coagulase-negativo, as

enterobactérias (*E. coli*, *Klebsiella sp.*) e os bacilos gram-negativos não fermentadores, tais quais a *Pseudomonas aeruginosa*, são os mais comumente identificados. Vale ressaltar a crescente identificação de bactérias multirresistentes, especialmente os gram negativos produtores de beta-lactamase (*E.coli* e *Klebsiella spp.*), e os gram positivos MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, ou estafilococo resistente a metilina) e VRE (*Vancomycin-resistant Enterococcus*, ou enterococo resistente à vancomicina), estes últimos responsáveis por até 50% das infecções por bactérias multirresistentes em alguns centros (Flowers et al., 2013, Freifeld et al., 2011). Em pacientes com neutropenia prolongada e antibioticoterapia empírica, fungos podem ser os responsáveis pela persistência e/ou recrudescência febril (Freifeld et al., 2011).

A identificação microbiológica do agente causador da NF ocorre em cerca de 20 a 30% dos casos (Flowers et al., 2013; Freifeld et al., 2011), sendo que os sítios mais comuns de infecção incluem o trato gastrointestinal, pulmão e pele. Bacteremia é detectada em até 25% dos pacientes, especialmente no contexto de neutropenia prolongada e grave (até 100 neutrófilos/mm³) (Freifeld et al., 2011).

1.2 Estimativa de risco de complicações nos pacientes com neutropenia febril

O diagnóstico de NF deve ser prontamente realizado, dado que a evolução geralmente é rápida, sob risco de desenvolver complicações

graves, como confusão mental, insuficiência renal e respiratória, choque, sepse e morte (Best et al., 2011; Innes et al., 2008; Nirenberg et al., 2004). No entanto, trata-se de entidade clínica complexa, caracterizada pela heterogeneidade de pacientes, com diferentes riscos de desenvolver as complicações clínicas supracitadas (Flowers et al., 2013; Innes et al., 2008; Crawford et al., 2004; Klastersky et al., 2000; Davis et al., 1998). A descrição de modelos de identificação dos diferentes grupos de risco foi pioneiramente publicada por Talcott et al. (1988). A criação de tais modelos permitiria, portanto, a identificação daqueles de baixo risco, que poderiam ser tratados ambulatorialmente, possibilitando melhor alocação de recursos, menor impacto na qualidade de vida e racionalização da prescrição de antibióticos de amplo espectro (Hui et al., 2011; Klastersky et al., 2000; Talcott et al., 1988).

Segundo o modelo de Talcott (1988), os pacientes seriam classificados em quatro diferentes grupos de risco, sendo que aqueles que desenvolveram NF ambulatorialmente e sem comorbidades, seriam considerados de baixo risco, risco menor que 5% de desenvolver qualquer complicação grave relacionada à NF. Tal modelo foi validado prospectivamente em diferentes centros e instituições (Malik et al., 1995; Talcott et al., 1994; Talcott et al., 1992).

A Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) desenvolveu um modelo preditivo de risco à apresentação da NF, onde sete

parâmetros clínicos independentes foram identificados, sendo atribuído a cada um, uma pontuação diferente, com máximo de 26 pontos (Klastersky et al., 2000). Os parâmetros avaliados são: sintomas – se ausentes ou leves (cinco pontos), se moderados (três pontos); ausência de hipotensão (cinco pontos); ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica (quatro pontos); tumor sólido ou ausência de infecção fúngica prévia em câncer hematológico (quatro pontos); ausência de desidratação (três pontos); paciente ambulatorial (três pontos); e idade menor que 60 anos (dois pontos). A soma da pontuação dos parâmetros presentes à avaliação clínica do paciente fornece o índice MASCC, sendo que aqueles com índices ≥ 21 são considerados de baixo risco, enquanto pacientes com índices MASCC < 21 são considerados de alto risco (Tabela 1) (Baskaran et al., 2008; Uys et al., 2004; Klastersky et al., 2000).

Tabela 1 - Índice MASCC

Fator prognóstico	Pontos
Ausência de sintomas ou sintomas leves	cinco
Ausência de hipotensão (pressão sistólica $> 90\text{mmHg}$)	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica prévia em câncer hematológico	4
Ausência de desidratação	3
Sintomas moderados	3
Paciente ambulatorial	3
Idade < 60 anos	2

MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer (Klastersky et al., 2000)

Diversas publicações sobre a validação do índice MASCC são encontradas na literatura (Ahn et al., 2011; Hui et al., 2011; Gayol et al., 2009; Baskaran et al., 2008). Destacamos um estudo sul africano envolvendo 80 casos de NF, onde foram observados valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de 95%, 95%, 98,3% e 86,4%, respectivamente (Uys et al., 2004). No estudo prospectivo brasileiro publicado por Souza Viana et al. (2008) em 53 pacientes, os valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia foram 87,9%, 85%, 90,6%, 80,9% e 86,8%. Vale ressaltar que todos os estudos supracitados incluíram pacientes portadores de tumores sólidos e tumores hematológicos, conferindo um grupo heterogêneo de risco para o desenvolvimento de NF.

Na literatura médica, são encontrados outros modelos preditivos de risco (Phippen et al., 2011; Chen et al., 2004; Escalante et al., 2004; Chayakulkeeree et al., 2003), muitos avaliando a combinação de marcadores bioquímicos com parâmetros clínicos (Paesmans et al., 2011; Klastersky et al., 2010, Oude Nijhuis et al., 2005). A proteína C reativa e a pró-calcitonina foram considerados promissores, dentre outros já avaliados, como auxiliares na identificação dos pacientes de alto risco de desenvolver complicações clínicas graves relacionados à NF (Lin et al., 2011; Massaro et al., 2007; Giamarellou et al., 2004; Giamarellou et al., 2001; Kern et al., 2001, Engel et al., 1999); porém, nenhum se mostrou fator independente de estratificação ao diagnóstico de NF (Robinson et al., 2011; Uys et al., 2007)

1.3 Tratamento da neutropenia febril

Historicamente, todos os pacientes eram admitidos para antibioticoterapia intravenosa empírica, após evidências de redução da mortalidade com tal abordagem (Hughes et al., 2002, Jarque et al., 1999; Pizzo et al., 1999; Hughes et al., 1997; Bodey et al., 1966). Os modelos preditivos de estratificação de risco de Talcott e o índice MASCC foram adotados pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), dentre outras recomendações, a fim de guiar o manejo clínico daqueles diagnosticados com NF (Flowers et al., 2013; NCCN *guidelines*, 2013; Freifeld et al., 2010).

Em linhas gerais, atualmente a terapêutica é orientada de acordo com a estratificação de risco do paciente à apresentação da NF. (Flowers et al., 2013; NCCN *guidelines*, 2013; Freifeld et al., 2010). Pacientes considerados de baixo risco (Talcott IV ou MASCC ≥ 21) podem ser tratados ambulatorialmente, com terapia antimicrobiana via oral com a associação de fluoroquinolona (ciprofloxacino ou levofloxacino) e amoxicilina - clavulanato, ou com clindamicina (para aqueles alérgicos à penicilina) (Flowers et al., 2013; Freifeld et al., 2010). Vale ressaltar que alguns critérios de seleção não relacionados aos parâmetros clínicos supracitados, como adequada aderência terapêutica, fácil acesso ao Hospital, presença de

acompanhante/cuidador 24 horas por dia, devem ser preenchidos para que o paciente possa ser tratado ambulatorialmente (Flowers et al., 2013).

A admissão hospitalar e terapia antimicrobiana intravenosa são reservadas para aqueles pacientes categorizados como de alto risco ou aqueles de baixo risco que, no entanto, apresentam alguma contra-indicação ao manejo ambulatorial. A recomendação consiste em monoterapia com cefepima, piperacilina-tazobactam ou carbapenêmico inicialmente; e a associação de aminoglicosídeos, fluoroquinolonas ou vancomicina quando na presença de complicações clínicas graves (hipotensão, sepse) ou quando há a suspeita ou comprovação de resistência microbiana (Sanz et al., 2005; Cometta et al., 1995; Rolston et al., 1992; Sanders et al., 1991). A coadministração empírica de vancomicina, ou outros agentes ativos contra gram positivos, é indicada em situações específicas (suspeita de infecção relacionada a cateter, infecção de pele e/ou partes moles, pneumonia, mucosite e instabilidade hemodinâmica) (Flowers et al., 2013; NCCN *guidelines*, 2013; Freifeld et al., 2010; Paul et al., 2006). São de suma importância a individualização e adequação da antibioticoterapia inicial, conforme o perfil antimicrobiano do centro de tratamento (Flowers et al., 2013; NCCN *guidelines*, 2013; Freifeld et al., 2010; De Pauw et al., 1997).

A introdução de fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), como parte do arsenal terapêutico para NF, demonstrou reduzir o tempo de internação hospitalar e a duração da neutropenia, e possivelmente redução

da mortalidade relacionada à infecção em NF (Clark et al., 2005; Clark et al., 2003); além de redução dos custos das internações hospitalares (Crawford et al., 2009; Cosler et al., 2007).

No ICESP (Instituto do Câncer do estado de São Paulo), o escore MASCC foi adotado e é rotineiramente aplicado em todos os pacientes os quais se apresentam com NF na Instituição.

1.4 Justificativa do presente estudo

Na nossa prática clínica diária como oncologista no Sistema Único de Saúde brasileiro, frequentemente nos deparamos com pacientes apresentando NF como consequência de quimioterapia sistêmica no tratamento de neoplasias sólidas. Entretanto, especificidades inerentes à população por nós atendida (tumores sólidos avançados, desnutrição, comorbidades, nível sócio-econômico-cultural), do próprio sistema de saúde (hierarquização, dificuldade de acesso), além de possíveis diferenças outras na epidemiologia (agentes microbiológicos, por exemplo), geram questionamento sobre a aplicabilidade e validade dos escores de risco descritos acima, os quais foram descritos e validados em diferentes contextos do que o encontrado aqui.

Assim sendo, o objeto deste trabalho inclui desenvolver um escore de risco em pacientes portadores de NF que seja próprio e válido nesta população com tumores exclusivamente sólidos tratados com quimioterapia.

2. OBJETIVOS

O presente estudo tem os seguintes objetivos:

- Caracterização clínica e laboratorial dos pacientes do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) com o diagnóstico de neutropenia febril e portadores de tumores exclusivamente sólidos;
- Avaliação e validação da *performance* do índice MASCC como medida do risco de complicações clínicas nesta população dos pacientes;
- Desenvolvimento de novo escore de risco próprio, a ser validado prospectivamente em pacientes portadores de tumores sólidos com diagnóstico de NF.

3. MÉTODOS

3.1 Revisão de literatura

Realizada busca sistemática nas bases de dados eletrônicas PubMed e Scopus; a estratégia de busca utilizada de acordo com Dickersin et al. (1994) (Anexo 1) com os seguintes termos: NEUTROPENIA; FEVER e FEBRILE.

Foram revisadas as referências das publicações encontradas e todas aquelas consideradas relevantes, adicionadas à bibliografia.

3.2 Aspectos regulatórios

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em 06 de janeiro de 2011, número do processo 106/10. (Anexo 4).

3.3 Desenho do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo e uniinstitucional, onde foram incluídos na análise todos os pacientes admitidos com diagnóstico de NF no ICESP, de modo consecutivo, no período entre 13 de maio de 2008 e 01 de

maio de 2012. Vale ressaltar que utiliza-se sistematicamente o escore MASCC pela Instituição, conferindo um viés de seleção da população, dado que foram avaliados apenas aqueles pacientes admitidos, e portanto classificados e tratados inicialmente de acordo com o escore MASCC obtido.

3.4 Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis para este estudo todos os pacientes consecutivamente identificados que apresentaram todas as seguintes características:

- Idade maior ou igual a 16 anos;
- Ter o diagnóstico de NF: uma medida de temperatura axilar igual ou superior a 37,8°C (o que equivale à temperatura oral ou timpânica igual ou superior a 38,3°C) e contagem de neutrófilos no sangue periférico inferior a 500 células/mm³ ou entre 500-1000 células/mm³, com tendência à queda;
- Admissão hospitalar por NF, entre 13 de maio de 2008 e 01 de maio de 2012 no ICESP;
- Diagnóstico de neoplasia sólida;
- Tratamento e diagnóstico da NF no ICESP.

3.5 Levantamento de dados do prontuário médico

A identificação dos casos de NF foi realizada a partir de uma lista de pacientes admitidos com neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$ no período entre 13 de maio de 2008 e 01 de maio de 2012; foram avaliados todos os prontuários e incluídos na análise aqueles que preenchiam todos os critérios de elegibilidade do presente estudo.

Todas as variáveis, epidemiológicas (registro hospitalar, nome, data de nascimento), tais como aquelas referentes à neoplasia e ao seu tratamento, às comorbidades do paciente, à apresentação clínica e laboratorial na admissão por NF, à infecção e ao tratamento e evolução do episódio de NF foram coletadas. (Anexo 3). Os valores da normalidade dos exames laboratoriais foram considerados conforme o Manual de Exames da Divisão de Laboratório Central, Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (acessível em www.dlc.edm.org.br).

Quanto à infecção, foram avaliados retrospectivamente todos os resultados de culturas coletadas até 72 horas da admissão; e classificados conforme os critérios diagnósticos adotados pelo *CDC (Centers of Disease Control and Prevention)* (acessível em <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual>). Considerados como febre de origem indeterminada (FOI) quando não houve identificação de qualquer agente etiológico ou foco infeccioso; infecção clínica documentada quando houve algum foco evidente

(celulite, pneumonia) e infecção microbiológica documentada á positividade de culturas coletadas até 72 horas da admissão hospitalar.

3.6 Desfechos avaliados

Como desfechos, relacionados às complicações clínicas dos pacientes portadores de NF, foram considerados: hipotensão (PAS < 90 mmHg ou necessidade de drogas vasoativas), alteração do estado mental, insuficiência respiratória (frequência respiratória maior que 24 incursões por minuto e/ou pressão arterial de oxigênio < 60 mmHg em ar ambiente ou necessidade de suporte ventilatório), necessidade de expansão volêmica, admissão em unidade de terapia intensiva, insuficiência renal (alteração da função renal com necessidade de investigação, tratamento com fluido endovenoso ou diálise), necessidade de diálise, insuficiência cardíaca (diagnóstico em prontuário médico, clínico ou por imagem), diagnóstico de arritmia, sangramentos e diagnóstico de coagulação intravascular disseminada (CIVD) e duração de internação superior a sete dias e óbito.

3.7 Considerações estatísticas

Análise descritiva foi utilizada para as seguintes variáveis categóricas: sítios primários das neoplasias, gênero, comorbidades, controle sistêmico da neoplasia, uso prévio de filgrastima, uso de antibioticoterapia profilática,

presença de cateter venoso de longa permanência, presença de sintomas ao diagnóstico (incluindo febre, diarreia e mucosite), presença de desidratação à admissão, estado geral do paciente, *performance status* segundo a escala de ECOG, patógenos identificados, sítios de infecção e complicações clínicas observadas.

Variáveis contínuas foram descritas através de medida de tendência central (media ou mediana) e medida de dispersão (intervalo e desvio padrão).

No caso de dados faltantes (*missing data*), estes foram tratados através de deleção *listwise*, sendo os modelos de regressão construídos apenas com aqueles casos contendo os dados completos.

Frequências de complicações clínicas e óbitos relacionados a NF, os escores MASCC descritos no prontuários e calculados neste trabalho e a presença de bacteremia foram comparadas com o teste exato de Fisher ou quiquadrado, conforme o caso. A comparação entre os MASCC descritos e calculados foi realizada com o auxílio de um diagrama de Bland-Altman e por índice de concordância *kappa*.

O melhor valor de corte para segregarmos pacientes em categorias (exemplo, considerados como baixo e alto risco) foi obtido por análise de

curva ROC, com a melhor sensibilidade e especificidade para cada característica estudada.

A análise univariada foi realizada para selecionar as covariáveis a serem incluídas num modelo multivariado: a estimativa dos *odds ratios* (OR) com os respectivos intervalos de confiança em 95% (IC95%) foram calculados. A seguir, um modelo de regressão logística múltipla, através de procedimento *stepwise forward*, foi elaborado a fim de avaliarmos a associação entre potenciais fatores de risco e desfechos analisados. Foram incluídas todas as variáveis com $p < 0,05$ e removidas aquelas com $p > 0,2$.

Na elaboração de um escore de risco, utilizamos como valor ponderal o equivalente aproximado do OR, sendo a unidade o risco do grupo de referência. O cálculo do índice MASCC foi efetuado conforme descrito por Klastersky et al. (2000).

A significância estatística foi considerada com $p < 0,05$ para os testes bicaudados.

Todas as análises foram realizadas com o auxílio do programa MedCalc (MedCalc, Mariakerk, Bélgica), versão 9.3.2.0.

4. RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes (casuística)

No período de 13 de maio de 2008 a 01 de maio de 2012, foram identificados 333 episódios de NF que obedeceram aos critérios de elegibilidade descritos anteriormente, os quais ocorreram em 295 pacientes. As características dos pacientes estão resumidas na tabela 2. A idade mediana foi 57 anos (n=295 pacientes), variando de 16 a 88 anos. Destes pacientes, 150 eram do sexo feminino (50,8%).

Os sítios primários mais freqüentes das neoplasias foram: mama (45 pacientes; 15%), pulmão (44; 14%), ossos e partes moles (38; 13%), colorretal (29; 10%), estômago (25; 9%), cabeça e pescoço (24; 8%), testículo (14; 5%) e esôfago (12; 4%).

Trinta e um pacientes (10%) apresentaram ao menos dois episódios distintos de NF. Dois episódios foram observados em 27 pacientes (9%), três em dois pacientes (1%), quatro em um paciente e outro paciente, com cinco episódios. Estes pacientes com dois ou mais episódios de NF, eram mais jovens que os demais (média 46 ± 21 anos *versus* 54 ± 17 anos, $p=0,016$) e apresentavam neoplasia primária mais frequentemente em ossos e partes moles ($p = 0,010$) e em testículo ($p = 0,07$).

A tabela 3 resume as comorbidades presentes em 333 episódios de NF: cardiopatia 14%, DPOC 18% e presença de cateter venoso central de longa permanência em 13%.

Tabela 2 – Características dos pacientes (n = 295)

Características	N	%
Idade		
Mediana (anos)	57	
Intervalo	16-88	
Gênero		
Masculino	145	49
Feminino	150	51
Sítio Primário		
Mama	45	15
Pulmão	44	14
Ossos e partes moles	38	13
Cólon e reto	29	10
Estômago	25	9
Cabeça e Pescoço	16	5
Testículo	14	5
Esôfago	12	4
Ovário	11	4
Próstata	9	3
Vias biliares	6	2
Pele	6	2
Útero	6	2
Sistema Nervoso Central	5	2
Pâncreas	3	1
Rim	1	0,3
Bexiga	1	0,3
Outros	24	8

N corresponde ao número de pacientes e %, porcentagem do total

Tabela 3 – Comorbidades dos pacientes em 333 episódios de neutropenia febril

Comorbidades	N	%
Cardiopatía	47	14
DPOC	59	18
Cateter venoso de longa permanência	42	13

N corresponde ao número de pacientes e %, porcentagem do total.

4.2 Características dos episódios de neutropenia febril

As características dos episódios de NF estão descritas na tabela 4. Sintomas moderados ou graves foram observados em 139/333 episódios (42%), febre no momento da admissão em 236 episódios (71%), diarreia em 64 episódios (19%) e mucosite em 64 episódios (19%). Apenas quatro pacientes estavam hipotérmicos à admissão (temperatura axilar inferior a 35°C) (Mayo Clinic, 2014). O estado geral dos pacientes foi classificado como regular ou mau em 190 episódios (61%). Desidratação foi descrita em 156 episódios (49%) e alteração do estado mental em 32 episódios (10%).

Em 210/333 eventos de NF (64%) não havia controle sistêmico da neoplasia; e em 282 destes (85%) os pacientes não fizeram uso de filgrastima profilática; e em 309 (93%) tampouco de antibioticoterapia profilática.

Tabela 4 – Apresentação clínica à admissão em 333 episódios de neutropenia febril

Parâmetros	N	%
Frequência cardíaca (bpm)		
Mediana	105	
Intervalo	49-163	
Pressão arterial sistólica (mmHg)		
Mediana	105	
Intervalo	50-182	
Pressão arterial diastólica (mmHg)		
Mediana	65	
Intervalo	30-153	
Saturação de oxigênio (%)		
Mediana	96	
Intervalo	74-100	
Temperatura axilar (°C)		
Mediana	37,7	
Intervalo	34,7 – 40,5	
Sintomas ao diagnóstico		
Ausentes	24	7
Leves	169	51
Moderados ou graves	139	42
ECOG PS		
0	64	21
1	141	47
2	62	21
3	28	9
4	5	2
Estado geral		
Bom	121	39
Regular	169	54
Mau	21	7
Não informado	1	0,3

Alteração do estado mental

Orientado	300	90
Desorientado	25	8
Sonolento	6	2
Coma	1	0,3

Desidratação

Presente	156	49
Ausente	161	51
Não informado	1	0,3

Diarréia

Grau 1	18	5
Grau 2	19	6
Grau 3	20	6
Grau 4	7	2

Mucosite

Grau 1	13	4
Grau 2	28	8
Grau 3	20	6
Grau 4	3	1

N corresponde ao número de pacientes e %, porcentagem do total; bpm: batimentos por minuto; ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*.

4.2.1 Escore MASCC

Em 231 episódios de NF, havia a descrição no prontuário do escore MASCC à admissão: mediana 18, variando de 7 a 26.

O escore MASCC foi recalculado nos 333 episódios de NF: mediana de 19, variando de 7 a 26. O histograma da distribuição das frequências do índice MASCC é mostrado na figura 1.

Figura 1 - Histograma da distribuição das frequências do índice MASCC

A comparação entre os escores MASCC descritos em prontuário e calculados é mostrada no diagrama de Bland-Altman (Figura 2). O índice de concordância *kappa* foi 0,112 (erro padrão 0,0237). Apenas 12% dos episódios foram concordantes.

Cinquenta e um episódios foram erroneamente classificados como baixo risco, sendo a taxa de má classificação (*misclassification*) de 48%. A

despeito desses dados discordantes, não houve qualquer impacto em complicações ou mortalidade neste subgrupo de pacientes.

Figura 2 – Diagrama de Bland-Altman entre os escores MASCC descritos em prontuário e calculados em 333 episódios de NF.

4.2.2 Parâmetros laboratoriais à admissão

As tabelas 5 e 6 descrevem os parâmetros laboratoriais pesquisados à admissão dos 333 episódios. Em relação à contagem de leucócitos, a média foi 1400 células/mm³ e para a contagem de neutrófilos, a média foi 690 células/mm³.

Tabela 5 – Valores laboratoriais (bioquímica) observados à admissão em 333 episódios de neutropenia febril

Parâmetros	N	%	Média	DP	VR.
Aspartato Aminotransferase (U/L)	172	51	37	64	(até 40)
Alanina Aminotransferase (U/L)	172	51	33	47	(até 37)
Bilirrubina Total (mg/dL)	164	49	1	1,8	(até 1)
Creatinina (mg/dL)	295	88	1	0,6	(até 1,2)
Fosfatase Alcalina (U/L)	120	36	158	176	(até 129)
Gamaglutamiltransferase (U/L)	113	33	212	342	(até 61)
Sódio (mEq/L)	284	85	134	5	(até 144)
Potássio (mEq/L)	284	85	3,8	0,65	(até 5,1)
Proteína C reativa (mg/dL)	207	62	144	101	(até 5)

N corresponde ao número de pacientes; %, porcentagem do total; DP, desvio padrão; VR, valores de referência.

Tabela 6 – Valores laboratoriais (hematologia) observados à admissão em 333 episódios de neutropenia febril

Parâmetros	N	%	Média	DP	VR.
Hemoglobina (g/dL)	314	94	9,6	2	(13-18)
Hematócrito (%)	314	94	29	6	(40-52)
Leucócitos (mil/mm ³)	314	94	1,4	2	(4-11)
Neutrófilos (mil/mm ³)	294	88	0,7	2	(1,6-7)
Linfócitos(mil/mm ³)	295	89	0,4	0,4	(0,9-3,4)
Plaquetas (mil/mm ³)	313	94	141	109	(até 129)

N corresponde ao número de pacientes; %, porcentagem do total; DP, desvio padrão; VR, valores de referência.

4.2.3 Antibioticoterapia instituída

A tabela 7 descreve a antibioticoterapia inicial nos 333 episódios de NF. Piperacilina-Tazobactam foi administrado em 53,4% dos episódios, sendo que em 55% destes foi associado à outra droga.

Tabela 7 – Drogas antimicrobianas utilizadas á admissão hospitalar em 333 episódios de neutropenia febril

Droga	Eventos		Associação	
	N	%	N	%
Piperacilina-Tazobactam	178	53,4	99	55,6
Cefepima	103	30,9	50	48,54
Ciprofloxacino	18	5,4	11	61
Ceftriaxona	15	4,5	9	60
Imipenem	8	2,4	4	50
Amoxicilina – Clavulanato	5	1,5	2	40
Outros	6	1,8	2	33,3

N corresponde ao número de pacientes; %, porcentagem do total.

4.2.4 Sítios de infecção identificados e etiologia

Os sítios de infecção mais comumente identificados (maior que 5%) foram pulmão (19%), trato urinário (15%), corrente sanguínea (13%), abdominal (8%), e partes moles (7%). Infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter confirmada foi diagnosticada em quatro episódios (1%).

Dos 333 eventos avaliados, 109 (32%) foram considerados como febre de origem indeterminada e 30 (9%) como infecção de sítio tumoral.

Bacteremia, tanto primária quanto secundária, foi observada em 48 (14%) eventos.

Infecções microbiológicas documentadas identificadas em 46 (14%) episódios de NF, sendo que seis destes, caracterizados por serem polimicrobianos. Bacilos gram negativos foram isolados em 36 (69%) culturas, sendo que *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* e *Pseudomonas aeruginosa* os patógenos mais frequentemente encontrados. Cocos gram positivos foram isolados em 15 (29%) culturas e apenas um evento de candidemia (Tabela 8).

Identificados sete eventos com bactérias multi-resistentes (*multi-drug resistant*, MDR) e todos, exceto um, apresentaram bacteremia. Desses, *Klebsiella sp.* e *Staphylococcus aureus* responsáveis por dois eventos respectivamente, além de um caso de *Escherichia coli*, um de *Stenotrophomonas sp.* e um de *Serratia marcescens*.

Tabela 8 – Patógenos identificados em 333 episódios de neutropenia febril

Patógenos	N	%
Gram negativos	36	69
<i>Escherichia coli</i>	18	35
<i>Klebsiella sp.</i>	6	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	10
<i>Enterobacter sp.</i>	4	8
<i>Serratia marcescens</i>	1	2
<i>Stenotrophomonas sp.</i>	1	2
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	2
Gram positivos	15	29
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	6
<i>Enterococcus sp.</i>	3	6
<i>Streptococcus sp.</i>	2	4
<i>Corynebacterium sp.</i>	2	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	4
Fungos	1	2
<i>Candida sp.</i>	1	2
Total	52	16

N corresponde ao número de pacientes; %, porcentagem do total.

4.2.5 Complicações clínicas graves

Todos os pacientes foram admitidos para internação hospitalar, com duração mediana de dez dias, variando de 0 a 106 dias.

Entre as complicações clínicas avaliadas nos 333 episódios, 117 (35%) desses geraram admissão em UTI, hipotensão em 157 episódios (47%), alteração do estado mental em 59 (17%), insuficiência respiratória em 65 (19%), insuficiência renal em 102 (30%), insuficiência cardíaca em 20 (6%), arritmia em 13 (3%), sangramentos em 33 (1%) e CIVD em 2 (0,6%). Expansão volêmica foi necessária em 176 episódios (52%) e diálise em 9 (3%) episódios. Foram observados 46 óbitos (14%). No geral, alguma complicação clínica grave (desfecho) relacionada à NF foi detectada em 248 episódios (74%). Estes dados estão descritos na tabela 9.

Tabela 9 – Complicações clínicas graves em 333 episódios de neutropenia febril

Complicações	N	%
Admissão em UTI	117	35
Hipotensão	157	47
Expansão volêmica	176	52
Alteração do estado mental	59	17
Insuficiência respiratória	65	19
Insuficiência renal	102	30
Insuficiência cardíaca	20	6
Diálise	9	3
Arritmia	13	3
Sangramento	33	1
CIVD	2	0,6
Óbitos	46	14
Alguma complicação clínica grave	248	74

N corresponde ao número de pacientes; %, porcentagem do total.

4.2.6 Desempenho do índice MASCC em 333 episódios de neutropenia febril

Através de análise ROC, o valor de corte menor que 21 apresentou sensibilidade 67% e especificidade de 69% em discriminar os episódios

onde foram observados alguma complicação (área sob a curva 0,732, erro padrão 0,034, IC95% 0,681 – 0,779) (Figura 3).

Figura 3 – Curva ROC do desempenho do índice MASCC em 333 episódios de neutropenia febril

4.2.7 Análise univariada das variáveis de risco para complicações em 333 episódios de neutropenia febril

Realizada a análise univariada das variáveis de risco para complicações em 333 episódios de neutropenia febril, discriminada na tabela 10.

Tabela 10– Análise univariada das variáveis de risco para complicações em 333 episódios de neutropenia febril

Variáveis	N	OR	IC95%	p
Idade				
≥ 60 anos	149	3,10	1,75-5,47	0,0001
Sítio primário da neoplasia				
Mama	45	1,57	0,72-3,40	0,3247
Pulmão	44	1,17	0,57-2,43	0,7878
Ossos e partes moles	38	1,03	0,53-2,00	0,9449
Colorretal	29	0,44	0,15-1,30	0,1294
Estômago	25	1,60	0,69-3,76	0,2674
Cabeça e Pescoço	24	0,68	0,25-1,85	0,4424
Testículo	14	0,16	0,02-1,23	0,0512
Esôfago	12	0,57	0,12-2,67	0,5356
Controle sistêmico da neoplasia	210	0,51	0,31-0,85	0,0138
Uso de filgrastima prévio	51	0,70	0,36-1,35	0,3864
Uso de antibiótico profilático	24	0,54	0,22-1,29	0,2486
Cardiopatia	47	1,79	0,80-4,01	0,20
DPOC	59	4,45	1,71-11,54	0,0016
Cateter venoso de longa permanência	42	0,96	0,46-2,00	0,9334
Sintomas ao diagnóstico	139	2,16	1,26-3,69	0,0063
Febre	236	2,21	0,71-2,08	0,5584
Diarréia	64	1,82	0,90-3,69	0,12
Mucosite	64	0,94	0,50-1,74	0,97
Desidratação	156	4,63	2,57-8,31	<0,0001
Estado geral (REG/MEG)	190	3,31	1,93-5,68	<0,0001
ECOG PS (3 ou 4)	33	1,72	0,64-4,66	0,38

Bacteremia	333	1,57	0,72-3,40	0,28
Frequência cardíaca (> 100 bpm)	209	1,00	0,58-1,73	0,91
Pressão arterial sistólica (< 90 mmHg)	64	1,25	0,63-2,47	0,63
Saturação de oxigênio (< 92%)	58	1,37	0,49-3,81	0,70
Temperatura ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$)	148	0,77	0,46-1,30	0,40
Alanina Aminotransferase (>37 U/L)	31	1,18	0,44-3,13	0,92
Aspartato Aminotransferase (> 40 U/L)	45	0,70	0,31-1,59	0,53
Bilirrubina total (>1,0 mg/dL)	40	0,87	0,37-2,07	0,93
Creatinina (>1,2 mg/dL)	66	0,82	0,45-1,51	0,65
Fosfatase Alcalina (>129 U/L)	37	1,20	0,47-3,06	0,86
Gamaglutamiltransferase (>61 U/L)	68	0,67	0,26-1,74	0,56
Hemoglobina (<9,0 g/dL)	120	1,11	0,65-1,90	0,79
Neutrófilos (<500 mil/mm ³)	201	1,26	0,73-2,16	0,47
Linfócitos(< 300 mil/mm ³)	149	1,06	0,62-1,81	0,92
Plaquetas (<100 mil/mm ³)	127	0,96	0,57-1,61	0,99
Proteína C reativa (>5mg/dL)	199	1,22	0,66-2,26	0,62
Escore MASCC Alto Risco (<21)	333	1,41	0,85-2,34	0,20

N corresponde ao número de pacientes; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; bpm, batimentos por minuto; REG, regular estado geral; MEG, mau estado geral; ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*.

As variáveis estatisticamente significantes foram idade ≥ 60 anos (OR 3,10, IC95% 1,75-5,47, $p=0,0001$), controle sistêmico da neoplasia (OR 0,51, IC95% 0,31-0,85, $p=0,01$), DPOC (OR 4,45, IC95% 1,71 – 11,54, $p=0,0016$), presença de sintomas ao diagnóstico (OR 2,16, IC95% 1,26-3,69,

$p=0,0063$), desidratação (OR 4,63, IC95% 2,57-8,31, $p<0,0001$) e estado geral (OR 3,31, IC95% 1,93-5,68, $p<0,0001$), e portanto selecionadas para a realização da análise multivariada.

Não houve necessidade de correção da colinearidade (falta de ajuste, *lack of fit*) no modelo linear, dado que não há qualquer correlação clínica de interdependência plausível entre as variáveis supracitadas.

4.2.8 Análise multivariada das variáveis de risco para complicações em 333 episódios de neutropenia febril

Realizada a regressão logística, através de procedimento *stepwise forward*. Permaneceram como variáveis independentes a desidratação (OR 3,7, IC95% 2,09-6,78, $p=0,000009$), DPOC (OR 3,7, IC95% 1,27-11,04, $p=0,0166$) e idade maior ou igual a 60 anos (OR 2,5, IC95% 1,37-4,58, $p=0,0029$) (Tabela 11). O modelo multivariado corretamente classificou 75% dos episódios.=

Tabela 11 – Análise multivariada das variáveis de risco para complicações em 333 episódios de neutropenia febril

Variáveis	OR	IC95%	p	β
Idade $\geq$ 60 anos	2,5	1,37-4,58	0,0029	0,9173
DPOC	3,7	1,27-11,04	0,0166	1,3204
Desidratação	3,7	2,09-6,78	0,000009	1,3254

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; constante = -3,6791.

4.3 Descrição do escore de risco de neutropenia febril em tumores sólidos

Na elaboração de um escore de risco, utilizamos como valor ponderal o equivalente aproximado do OR, sendo a unidade o risco do grupo de referência. Assim sendo, os portadores de desidratação receberam quatro pontos, os portadores de DPOC receberam quatro pontos e aqueles com idade maior igual a 60 anos, três pontos, enquanto aqueles que não apresentavam tais características, receberam um ponto. O escore final correspondeu à soma das parcelas acima.

Para os 333 episódios de NF aqui avaliados, este novo escore foi possível de ser calculado em 318 episódios: mínimo três pontos, máximo 11, mediana seis, média $5,9 \pm 2,4$. A análise ROC foi efetuada e, para valor de corte menor igual três deste novo escore, ele discriminou aqueles pacientes com algum desfecho com sensibilidade 59%, especificidade 81%, área sob a curva 0,74, erro padrão 0,029, IC95% 0,69-0,79. Já para o valor de corte

menor igual a cinco, ele discriminou aqueles pacientes com algum desfecho com sensibilidade 72% e especificidade 64%. Assim, consideramos os pacientes com alto risco aqueles com novo escore superior a cinco (Figura 4).

Figura 4 – Curva ROC do desempenho do escore proposto em 318 episódios de neutropenia febril em pacientes portadores de tumores sólidos

A probabilidade de ocorrência de desfecho para cada uma das variáveis, de acordo com o modelo de regressão logística para análise de dados distribuídos binomialmente, pode ser estimada por:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x)}} = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_{1,i}}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_{1,i}}}$$

(e = número de Euler, aproximadamente 2,71828)

No modelo de regressão logística aqui estudado, de acordo com o mostrado na Tabela 11, o valor de β_0 é -3,6791.

Assim sendo, na tabela 12, são mostrados os valores de probabilidade (p) de acordo com a ocorrência (evento=1) ou não ocorrência (0) dos fatores de risco aqui revelados como variáveis selecionadas para o modelo em questão. Como exemplo, para um paciente com idade superior a 60 anos (1), com DPOC (1), admitido por NF, e não desidratado ao exame físico (0), a probabilidade de complicação será estimada em 19,13%. Por outro lado, o mesmo paciente, sem o diagnóstico de DPOC (0), terá probabilidade de complicação estimada em 5,94%.

Tabela 12 – Probabilidade de ocorrência de um desfecho segundo as variáveis de risco para complicações em 333 episódios de neutropenia febril

Desidratação	DPOC	≥ 60 anos	ln	$e^{\beta_0 + \beta_1 x_{1,i}}$	$1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_{1,i}}$	p
0	0	0	-3,6791	0,025246	1,025246	0,0244624
1	0	0	-2,3537	0,095017	1,095017	0,0867772
0	1	0	-2,3587	0,094543	1,094543	0,086377
0	0	1	-2,7618	0,063178	1,063178	0,059424
1	1	0	-1,0333	0,355831	1,355831	0,262445
1	0	1	-1,4364	0,237782	1,237782	0,192103
0	1	1	-1,4414	0,236596	1,236596	0,191329
1	1	1	-0,116	0,890475	1,890475	0,471032

0 corresponde a ausência da variável, 1 a sua presença; ao número de Euler; P a probabilidade.

5. DISCUSSÃO

Na prática diária da Oncologia, a NF é frequente e temida complicação da terapia anti-neoplásica. No tratamento dos tumores sólidos, admite-se como regime de alto risco para o desenvolvimento de NF aqueles com taxas superiores a 20% desta complicação (Flowers et al., 2013). Felizmente, a grande maioria dos protocolos em vigência para o tratamento sistêmico dos tumores sólidos não atingem este risco.

A casuística incluída neste estudo reflete adequadamente o perfil de segurança dos protocolos na nossa instituição, pois no intervalo de 4 anos, apenas 45 pacientes com câncer de mama, 44 com câncer de pulmão, 29 com câncer de cólon e reto e 25 com câncer gástrico, desenvolveram NF com necessidade de internação hospitalar para tratamento. Por outro lado, protocolos mais intensivos, como aqueles empregados no tratamento dos sarcomas ósseos e de partes moles, onde neutropenia grau 4 é observada entre 40-80% dos pacientes tratados (Smith et al., 2006), acarretaram neste estudo NF em 38 pacientes (13% da casuística total), embora sejam tumores muito raros em adultos. Inclusive, dentre os 31 pacientes com pelo menos dois episódios distintos de NF, as neoplasias primárias mais frequentes foram aquelas em ossos e partes moles, e testículo, as quais ocorrem em pacientes jovens e que usualmente são tratadas com regimes quimioterápicos mais mielotóxicos.

A casuística aqui analisada é representativa e comparável àquela de outros estudos investigando risco em NF (Klastersky et al., 2000; Talcott et al., 1988). Entretanto chamamos atenção para a inclusão exclusivamente de tumores sólidos, diferentemente dos principais estudos que descreveram índices de risco em NF ou mesmo nos respectivos estudos de validação (Viana et al., 2008; Uys et al., 2004; Klastersky et al., 2000; Talcott et al., 1988). Por exemplo, Klastersky et al.(2000), incluiu 451/756 com diagnóstico de neoplasias hematológicas na descrição do índice de risco MASCC. Isto faz com que os dados aqui apresentados sejam válidos apenas em tumores sólidos, onde não ocorre *a priori* acometimento neoplásico do sistema hematopoiético. Sabe-se que tal acometimento infere em maior risco de NF (Flowers et al., 2013; Smith et al., 2006), e portanto consideramos um potencial viés.

Outra característica relevante deste estudo é que a maioria dos pacientes não fizeram uso de filgrastima profilática (85%) e tampouco de antibioticoterapia profilática (93%).

Episódios subsequentes de NF no mesmo paciente foram incluídos na análise e entretanto não foram permitidos em estudos prévios (Klastersky et al., 2000; Talcott et al., 1988). Acreditamos que a exclusão destes episódios poderia inferir como viés de seleção.

Comorbidades, tais como cardiopatia e DPOC, elevam o risco de NF (Chia VM et al., 2013). Aqui observamos que a presença de cardiopatias apresentaram um OR 1,79 (IC95% 0,80-4,01), DPOC aumentou significativamente o risco, com OR de 4,45 (IC95% 1,71-11,54), e sustentou-se na análise multivariada como fator independente de alto risco com OR 3,73 (IC95% 1,37-4,64, $p=0,0027$). Outros índices também incorporam DPOC como determinante de alto risco para NF (Klastersky et al., 2000).

Entre as características clínicas à admissão destes pacientes, a desidratação, a qual tem avaliação subjetiva porém reprodutível, se mostrou presente em 49% dos episódios, e persistiu estatisticamente significativa mesmo após análise múltipla (OR 4,08, IC95% 2,23-7,45, $p<0,0001$).

Em 109 (32%) episódios de NF não foram identificados foco infeccioso evidente ou agente etiológico e assim considerados febre de origem indeterminada. A taxa de recuperação do agente infeccioso foi 14%. Os gram negativos prevaleceram nesta casuística (69%), seguido de cocos gram positivos (29%). Estes dados são comparáveis aos descritos na literatura (Freifeld et al., 2010).

Foram identificados sete eventos com bactérias multi-resistentes, sendo que seis apresentaram bacteremia. Desses, *Klebsiella* sp. e *Staphylococcus aureus* responsáveis por dois eventos respectivamente, além de um caso de *Escherichia coli*, um de *Stenotrophomonas* sp. e um de

Serratia marcescens. Não houve relação com os desfechos de NF, o que explica-se provavelmente pelo baixo número desses eventos.

Os desfechos aqui considerados como complicações de NF, foram detectados em 248 episódios (74%), denotando o potencial de complicação clínica grave desta toxicidade, a qual culminou em 46 óbitos (14%), taxa similar à encontrada na literatura. (Kuderer et al., 2006; Kuderer et al., 2005; Viscoli et al., 2005; Elting et al., 1997)

Apenas 12% dos episódios de NF foram concordantes quanto à classificação do escore risco MASCC atribuído e calculado, conforme demonstrado no Diagrama de Bland-Altman (Figura 2). A taxa de má classificação (*misclassification*) de 48% na casuística; Klastersky et al. (2000) reportou taxa de 21%. Este fato pode ser explicado pela ausência de dados (*missing data*) e pelo próprio desenho de estudo.

A mediana de escore MASCC calculado foi 19, considerado de alto risco e um valor de corte de 21 apresentou em nossa casuística, sensibilidade e especificidade de 67% e 69% respectivamente, em discriminar os episódios onde foram observados alguma complicação clínica grave.

A regressão logística conduzida revelou como variáveis independentes de alto risco a desidratação, DPOC e idade maior ou igual a

60 anos. Na construção do novo escore de risco para NF em tumores sólidos admitidos no ICESP, incorporamos estas três variáveis ponderadas de acordo com os respectivos OR. Assim sendo, os que apresentaram desidratação receberam quatro pontos, assim como os portadores de DPOC, e aqueles com idade maior ou igual 60 anos, três pontos. Os sujeitos que não apresentavam tais características receberam um ponto. O escore final corresponde à soma das parcelas acima.

Este novo escore, obtido a partir destes 333 episódios de NF analisados, conseguiu discriminar aqueles pacientes com algum desfecho com sensibilidade 72% e especificidade 64%, usando como valor de corte o escore menor ou igual a cinco. Exibe como vantagem, assim como as estimativas de probabilidade de complicação mostradas na Tabela 12, ser de fácil aplicabilidade, por utilizar exclusivamente características clínicas, não necessitando de exames complementares e, portanto, sem custo adicional. Entretanto, necessita de validação prospectiva.

6. CONCLUSÕES

Com base nos dados aqui apresentados, podemos concluir que:

- Neutropenia febril ocorre como complicação de quimioterapia em pacientes portadores de tumores sólidos e é mais freqüente nos protocolos mais intensivos, como aqueles utilizados no tratamento de sarcomas ósseos e de partes moles e câncer do testículo. Entretanto, pode ocorrer durante a terapia de pacientes com outras neoplasias mais freqüentes, como câncer de mama, pulmão e cólon e reto.
- A taxa de recuperação do agente infeccioso foi 16%. Os gram negativos prevaleceram nesta casuística (69%), seguido de cocos gram positivos (29%).
- A presença de comorbidades, especialmente DPOC, confere maior risco de complicações nos pacientes que desenvolvem NF. Além disso, idade maior ou igual a 60 anos e desidratação também estão associadas a este risco elevado.
- Os desfechos aqui considerados como complicações de NF, foram detectados em 248 episódios (74%), denotando o potencial de complicação clínica grave desta entidade. Usando o índice MASCC com valor de corte 21, a sensibilidade e a especificidade encontradas foram de

67% e 69% respectivamente, em discriminar os episódios onde foram observados alguma complicação clínica grave.

- Um novo escore preditor de risco de complicações clínicas de NF em pacientes portadores de tumores sólidos onde os portadores de desidratação receberam quatro pontos, os portadores de DPOC receberam quatro pontos e aqueles com idade maior igual 60 anos, três pontos, enquanto aqueles que não apresentavam tais características receberam um ponto. O escore final correspondeu à soma das parcelas acima. Este deverá ser validado prospectivamente, em estudo futuro.

7. ANEXOS

Anexo 1 - Estratégia de Busca na Base de Dados PubMed

	Query	Items found
1	Search neutropenia* Sort by: PublicationDate	30830
2	Search fever* Sort by: PublicationDate	160483
3	Search febr* Sort by: PublicationDate	74918
4	Search (fever*) AND febr* Sort by: PublicationDate	12056
5	Search (neutropenia*) AND ((neutropenia*) AND ((fever*) AND febr*)) Sort by: PublicationDate	1966

Anexo 2– Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP 4).

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09.02.2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 015/11 intitulado: "Avaliação do Risco de Complicações Decorrentes de Neutropenia Febril em Pacientes Tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo" e seus anexos, apresentado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octavio Frias de Oliveira"

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa.

Pesquisador (a) Responsável: Gilberto de Castro Junior

Pesquisador (a) Executante: Gilberto de Castro Junior

CEP-FMUSP, 09 de fevereiro de 2011.

Prof. Dr. Daniel Romero Muñoz
Vice-coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 3 – Variáveis coletadas

Variável		Valores	Comentários
Número de protocolo	NUM	Número de protocolo por caso	Número de protocolo por caso
Registro ICESP	RG	Número dos registros do ICESP	Identificação do caso
Iniciais do paciente	IN	Iniciais do paciente	Identificação do caso
Sexo	SEX	0=masculino 1=feminino	Sexo
Data de nascimento	DN	Data (DD/MM/AAAA)	Data de nascimento
Idade	ID	Idade em anos	Idade em anos
Data do diagnóstico da neoplasia maligna	DDN	Data (DD/MM/AAAA)	Data da 1ª biópsia
Localização do tumor	NEO	0=esôfago 1=estômago 2=cólon e reto 3=pâncreas 4=fígado 5=vias biliares 6=mama 7=ovário 8=útero 9=pulmão 10=cabeça e pescoço 11=próstata 12=rim 13=bexiga 14=ossos e partes moles 15=tireóide 16=SNC	Sítio primário de localização do tumor

		17=testículo	
		18=hematológico	
		19=outros	
Tumor sólido	TS	0=não	Diagnóstico de tumor sólido
		1=sim	
Estadiamento inicial	EI	1=I	TNM ao diagnóstico
		2=II	
		3=III	
		4=IV	
Controle sistêmico da neoplasia	CSN	0=não	Pacientes com doença estável ou em resposta clínica se metastático ou em tratamento adjuvante
		1=sim	
Quimioterapia	QT	Esquema de quimioterapia em uso responsável pelo episódio de neutropenia febril	Esquema de quimioterapia em uso responsável pelo episódio de neutropenia febril
Alemtuzumabe	UA	0=não	Uso prévio de alemtuzumabe com evolução para neutropenia atribuída a essa droga
		1=sim	
Filgrastima	FIL	0=não	Uso de filgrastima à avaliação inicial
		1=sim	
Antibiótico profilático	ATBP	0=não	Uso de antibiótico profilático
		1=sim	
Episódio prévio de neutropenia febril	EPNF	0=não	Episódio prévio de neutropenia febril
		1=sim	
Risco estimado de neutropenia febril	RENF	Porcentagem estimada de neutropenia febril baseada	Estimativa de estudos randomizados

		no esquema de QT	
Tempo estimado de neutropenia > 7 dias	TEM	0=não 1=sim	Tempo estimado de neutropenia até normalização do número de neutrófilos baseado no esquema de QT
Cardiopatia	CAR	0=não 1=sim	Diagnóstico prévio de cardiopatia
Doença pulmonar obstrutiva crônica	DPOC	0=não 1=sim	Diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica prévia
Infecção fúngica prévia	IFP	0=não 1=sim	Diagnóstico de infecção fúngica prévia
Presença de sintomas ao diagnóstico	PSAD	0=não 1=leves 2=moderados	Queixas referidas pelo paciente em órgãos ou sistemas
Presença de cateter venoso de longa permanência	PORT	0=não 1=sim	Presença de cateter venoso de longa permanência à avaliação inicial
História de febre	HF	0=não 1=sim	História de febre prévia à avaliação inicial
Diarréia	DI	0=G0 1=G1 2=G2 3=G3 4=G4	CTC 3.0
Mucosite	MUC	0=G0 1=G1 2=G2 3=G3	CTC 3.0

		4=G4	
Peso	PES	Peso em quilogramas	Peso em quilogramas
Altura	ALTU	Altura em centímetros	Altura em centímetros
Desidratação	DES	0=não 1=sim	Presença de desidratação à admissão hospitalar
Estado geral	EG	1=bom estado geral 2=regular estado geral 3=mau estado geral	Avaliação do estado geral do paciente ao diagnóstico
Escala ECOG	ECOG	0=0 1=1 2=2 3=3 4=4	Escala de performance status ECOG
Grau de consciência	GC	1=orientado 2=desorientado 3=sonolento 4=coma	Avaliação do grau de consciência à admissão hospitalar
Frequência cardíaca	FC	Frequência cardíaca em bpm à admissão hospitalar	Frequência cardíaca em bpm à admissão hospitalar
Frequência respiratória	FR	Frequência respiratória em incursões respiratórias/min à admissão hospitalar	Frequência respiratória em incursões respiratórias/min à admissão hospitalar
Pressão arterial sistólica	PAS	Pressão arterial sistólica em mmHg à admissão hospitalar	Pressão arterial sistólica em mmHg à admissão hospitalar
Pressão arterial diastólica	PAD	Pressão arterial diastólica em mmHg à admissão hospitalar	Pressão arterial diastólica em mmHg à admissão hospitalar

Saturação de oxigênio	SAT	Saturação de oxigênio em % à admissão hospitalar	Saturação de oxigênio em % à admissão hospitalar
Temperatura axilar	TA	Temperatura axilar em graus Celsius	Temperatura axilar em graus Celsius
MASCC	MASCC	Cálculo/valor do índice MASCC	Cálculo/valor do índice MASCC
Hemoglobina	HB	Valor de hemoglobina sérica em g/dl ao diagnóstico	Valor de hemoglobina sérica em g/dl ao diagnóstico
Hematócrito	HT	Valor do hematócrito em % ao diagnóstico	Valor do hematócrito em % ao diagnóstico
Leucócitos	LEU	Valor de leucócitos em mil/mm ³ ao diagnóstico	Valor de leucócitos em mil/mm ³ ao diagnóstico
Neutrófilos	NEU	Valor de neutrófilos em mil/mm ³ ao diagnóstico	Valor de neutrófilos em mil/mm ³ ao diagnóstico
Linfócitos	LIN	Valor de linfócitos em mil/mm ³ ao diagnóstico	Valor de linfócitos em mil/mm ³ ao diagnóstico
Plaquetas	PLAQ	Valor de plaquetas em mil/mm ³ ao diagnóstico	Valor de plaquetas em mil/mm ³ ao diagnóstico
Sódio sérico	SOD	Valor de sódio sérico em mEq/l ao diagnóstico	Valor de sódio em mEq/l ao diagnóstico
Potássio sérico	POT	Valor de potássio sérico em mEq/l ao diagnóstico	Valor de potássio sérico em mEq/l ao diagnóstico
Uréia sérica	UR	Valor de uréia sérica em mg/dl ao diagnóstico	Valor de uréia sérica em mg/dl ao diagnóstico
Creatinina sérica	CR	Valor de creatinina sérica em mg/dl ao diagnóstico	Valor de creatinina sérica em mg/dl ao diagnóstico
Proteína C-reativa	PCR	Valor da proteína c-reativa	Valor da proteína c-

		em mcg/ml ao diagnóstico	reativa em mcg/ml ao diagnóstico
Velocidade de hemossedimentação	VHS	Valor de VHS em mm/h ao diagnóstico	Valor de VHS em mm/h ao diagnóstico
Aspartato amino-transferase	AST	Valor de asparato amino-transferase em UI/l ao diagnóstico	Valor de asparato amino-transferase em UI/l ao diagnóstico
Alanina amino-transferase	ALT	Valor de alanina amino-transferase em UI/l ao diagnóstico	Valor de alanina amino-transferase em UI/l ao diagnóstico
Bilirrubina direta	BD	Valor de bilirrubina direta em mg/dl ao diagnóstico	Valor de bilirrubina direta em mg/dl ao diagnóstico
Bilirrubina indireta	BI	Valor de bilirrubina indireta em mg/dl ao diagnóstico	Valor de bilirrubina indireta em mg/dl ao diagnóstico
Bilirrubina total	BT	Valor de bilirrubina total em mg/dl ao diagnóstico	Valor de bilirrubina total em mg/dl ao diagnóstico
Fosfatase alcalina	FA	Valor de fosfatase alcalina em UI/l ao diagnóstico	Valor de fosfatase alcalina em UI/l ao diagnóstico
Gama glutamiltransferase	GGT	Valor de gama glutamiltransferase em UI/l ao diagnóstico	Valor de gama glutamiltransferase em UI/l ao diagnóstico
Albumina sérica	ALB	Valor de albumina sérica em g/dl ao diagnóstico	Valor de albumina sérica em g/dl ao diagnóstico
Maior valor de uréia sérica	MAUR	Maior valor de uréia sérica em mg/dl	Maior valor de uréia sérica em mg/dl
Maior valor de creatinina sérica	MACR	Maior valor de creatinina sérica em mg/dl	Maior valor de creatinina sérica em

			mg/dl
Menor valor de plaquetas	MPLAQ	Menor valor de plaquetas em mil/mm ³ na evolução	Menor valor de plaquetas em mil/mm ³ na evolução
Tempo de protrombina	TP	Maior valor de tempo de protrombina em segundos	Maior valor de tempo de protrombina em segundos
Tempo de trombina	TT	Maior valor de tempo de trombina em segundos	Maior valor de tempo de trombina em segundos
Tempo de tromboplastina parcial ativada	TTPA	Maior valor de tempo de tromboplastina parcial ativada em segundos	Maior valor de tempo de tromboplastina parcial ativada em segundos
Fibrinogênio	FIB	Menor valor de fibrinogênio em mg/dl	Menor valor de fibrinogênio em mg/dl
D-dímero	DD	Maior valor de d-dímero em mg/dl	Maior valor de d-dímero em mg/dl
Foco de infecção	FI	0=pulmonar (pneumonia ou abscesso) 1=abdominal (diarréia, abscesso, perfuração de alça, PBE) 2=urinário (ITU) 3=partes moles (celulite, erisipela ou abscesso) 4=corrente sanguínea 5=sistema nervoso central (meningite ou abscesso) 6=respiratório alto (sinusite, amigdalite, faringite, etc) 7=não identificado	Sítio de infecção presumido ou diagnosticado por métodos de investigação (culturas, bioquímica, sorologia, exames de imagem)

		8=outros	
Infecção de sítio tumoral	IST	0=não	Infecção presente no
		1=sim	local de sítio tumoral
Cultura de líquidos	CUL	0=Staphylococcus aureus	Resultado final de
corporais (sangue		1=Streptococcus	culturas coletadas até
periférico, cateter venoso		pneumoniae	72h da admissão
central de longa ou curta		2=Corynebacterium	
permanência, urina, fezes,		3=Streptococcus sp	
líquor, etc)		4=Escherichia coli	
		5=Klebsiella	
		6=Pseudomonas	
		7=Enterobacter	
		8=Clostridium difficile	
		9=Anaeróbios	
		10=Aspergillus	
		11=Candida albicans	
		12=Outras cândidas	
		13=Micobactéria	
		14=Proteus	
		15=Haemophilus	
		16=Serratia	
		17=Citrobacter	
		18=Acinetobacter	
		19=Stenotrophomonas	
		20=negativa	
		21=outros	
Data de início do	DIAB	Data (DD/MM/AAAA)	Data de início do
antibiótico			antibiótico
Data de fim do antibiótico	DFA	Data (DD/MM/AAAA)	Data de fim do
			antibiótico
Antibiótico	ATB	0=piperacilina-tazobactam	Primeiro antibiótico
		1=ceftriaxona	prescrito ao diagnóstico

		2=cefepima	
		3=amoxicilina-clavulanato	
		4=vancomicina	
		5=metronidazol	
		6=ciprofloxacino	
		7=imipenem	
		8=ertapenem	
		9=fluconazol	
		10=associação de mais de um antibiótico	
		11=outro	
Associação de antibiótico	AATB	0=não	Associação de um
		1=sim	segundo ou terceiro
			antibiótico após
			admissão hospitalar
Mudança de antibiótico	MATB	0=não	Mudança de antibiótico
		1=sim	por recorrência ou
			persistência da febre
Data de admissão hospitalar	DAD	Data (DD/MM/AAAA)	Data de admissão hospitalar
Data de alta hospitalar	DAL	Data (DD/MM/AAAA)	Data de alta hospitalar
Data de início da neutropenia	DIN	Data (DD/MM/AAAA)	Data de início da neutropenia
Data de fim da neutropenia	DFN	Data (DD/MM/AAAA)	Data de fim da neutropenia
Paciente ambulatorial	AMB	0=não	Avaliação médica
		1=sim	realizada no
			ambatório
Admissão em unidade de terapia intensiva	UTI	0=não	Admissão em unidade
		1=sim	de terapia intensiva
Hipotensão	HIP	0=não	PAS < 90 mmHg ou
		1=sim	necessidade de drogas

			vasoativas
Alteração do estado mental	AEM	0=não 1=sim	Confusão ou alteração do estado mental
Insuficiência respiratória	IRP	0=não 1=sim	Pressão arterial de oxigênio < 60 mmHg em ar ambiente e/ou frequência respiratória maior que 24 incursões por minuto ou necessidade de ventilação mecânica (IOT e/ou VNI)
Expansão volêmica	EV	0=não 1=sim	Necessidade de infusão de fluidos endovenoso
Insuficiência renal	IR	0=não 1=sim	Alteração de função renal com necessidade de investigação, tratamento com fluidos endovenoso ou diálise
Necessidade de diálise	DIA	0=não 1=sim	Necessidade de diálise durante internação
Insuficiência cardíaca	IC	0=não 1=sim	Diagnóstico em prontuário médico
Arritmia	AR	0=não 1=sim	Alterações no eletrocardiograma com necessidade de antiarrítmicos
Sangramento	SAN	0=não 1=sim	Sangramento com necessidade de suporte transfusional
Coagulação intravascular disseminada	CIVD	0=não 1=sim	Coagulação intravascular

			disseminada
Outras complicações	OC	0=não 1=sim	Outras complicações sérias ou clinicamente relevantes
Tempo de internação	TI	0=1 a 3 dias 1=3 a 6 dias 2=7 a 10 dias 3=10 a 15 dias 4=acima de 15 dias	Número de dias de internação da admissão à alta ou óbito
Óbito	OB	0=não 1=sim	Óbito

8. REFERÊNCIAS

Ahn S, Lee YS, Chun YH, Kwon IH, Kim W, Lim KS, Kim TW, Lee KH. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2011 Aug; 19(8):1151-8. doi:10.1007/s00520-010-0928-4. Epub 2010 Jun 16. PubMed PMID: 20552376.

Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall. London, 1991.

Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K. Applying the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients. *Ann Hematol*. 2008 Jul; 87(7):563-9. Pubmed PMID:18437382

Best JT, Frith K, Anderson F, Rapp CG, Rioux L, Ciccarello C. Implementation of an evidence-based order set to impact initial antibiotic time intervals in adult febrile neutropenia. *Oncol Nurs Forum*. 2011 Nov;38(6):661-8. doi: 10.1188/11.ONF.661-668. Review. PubMed PMID: 22037329.

Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with

acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966 Feb;64(2):328-40. PubMed PMID: 5216294.

CDC/NHSN Centers for Disease Control: Surveillance definitions for specific types of infections [on-line]. 2013. (acessado em 04 de fevereiro de 2014). Disponível em <http://www.cdc.gov/nhsn>.

Chayakulkeeree M, Thamlikitkul V. Risk index for predicting complications and prognosis in Thai patients with neutropenia and fever. *J Med Assoc Thai.* 2003 Mar;86(3):212-23. PubMed PMID: 12757060.

Chen SY, Su CP, Ma MH, Chiang WC, Hsu CY, Ko PC, Tsai KC, Yen ZS, Shih FY, Chen SC, Chen WJ. Predictive model of diagnosing probable cases of severe acute respiratory syndrome in febrile patients with exposure risk. *Ann Emerg Med.* 2004 Jan;43(1):1-5. PubMed PMID: 14707932.

Chia VM, Page JH, Rodriguez R, Yang SJ, Huynh J, Chao C. Chronic comorbid conditions associated with risk of febrile neutropenia in breast cancer patients treated with chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Apr;138(2):621-31. doi: 10.1007/s10549-013-2454-9. Epub 2013 Mar 7. PubMed PMID: 23468242

Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-

analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4198-214. PubMed PMID: 15961767.

Clark OA, Lyman G, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003039. Review. PubMed PMID: 12917942.

Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, Langenaeken J, Paesmans M, Viscoli C, Glauser MP. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Feb;39(2):445-52. PubMed PMID: 7726513; PubMed Central PMCID: PMC162558.

Cosler LE, Eldar-Lissai A, Culakova E, Kuderer NM, Dale D, Crawford J, Lyman GH. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factors for established febrile neutropenia: effect on costs from a hospital perspective. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(4):343-51. PubMed PMID: 17402806.

Crawford J, Armitage J, Balducci L, Bennett C, Blayney DW, Cataland SR, Dale DC, Demetri GD, Erba HP, Foran J, Freifeld AG, Goemann M, Heaney ML, Htoy S, Hudock S, Kloth DD, Kuter DJ, Lyman GH, Michaud LB,

Miyata SC, Tallman MS, Vadhan-Raj S, Westervelt P, Wong MK; National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors. J Natl Compr Canc Netw. 2009 Jan;7(1):64-83. PubMed PMID: 19176207.

Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, Lyman GH. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. J Natl Compr Canc Netw. 2008 Feb;6(2):109-18. PubMed PMID: 18319047.

Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. Cancer, 2004;100: 228–237. doi: 10.1002/cncr.11882

Davis DD, Raebel MA. Ambulatory management of chemotherapy-induced fever and neutropenia in adult cancer patients. Ann Pharmacother. 1998 Dec;32(12):1317-23. Review. PubMed PMID: 9876814.

De Pauw BE, Raemaekers JM, Schattenberg T, Donnelly JP. Empirical and subsequent use of antibacterial agents in the febrile neutropenia patient. J Intern Med Suppl. 1997;740:69-77. PubMed PMID: 9350186.

de Souza Viana L, Serufo JC, da Costa Rocha MO, Costa RN, Duarte RC. Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk

febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer. 2008 Jul;16(7):841-6. Epub 2007 Oct 25. PubMed PMID: 17960431.

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. BMJ. 1994 Nov 12;309(6964):1286-91. Review. PubMed PMID: 7718048; PubMed Central PMCID: PMC2541778.

Dzarr AA, Kamal M, Baba AA. A comparison between infrared tympanic thermometry, oral and axilla with rectal thermometry in neutropenic adults. Eur J Oncol Nurs. 2009 Sep;13(4):250-4 doi:10.1016/j.ejon.2009.03.006. Epub 2009 Apr 21. PubMed PMID: 19386547.

Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis. 1997 Aug;25(2):247-59. PubMed PMID: 9332520.

Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. Scand J Infect Dis. 1999;31(2):185-9. PubMed PMID: 10447330.

Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, Benjamin R, Rivera E, Lam T, Ho V, Valdres R, Lee EL, Badrina N, Fernandez S, DeJesus Y, Rolston K.

Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004 Sep;12(9):657-62. PubMed PMID: 15185134.

Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 14. PubMed PMID: 23319691.

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. 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*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073. PubMed PMID: 21258094.

Gayol Mdel C, Font A, Casas I, Estrada O, Domínguez MJ, Pedro-Botet ML. [Usefulness of the MASCC scale in the management of neutropenic fever induced by chemotherapy in patients with solid neoplasm]. *Med Clin (Barc)*. 2009 Sep 5;133(8):296-9. doi: 10.1016/j.medcli.2008.12.022. Epub 2009 Apr 18. Spanish. PubMed PMID: 19376542.

Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am*. 2001 Jun;15(2):457-82. Review. PubMed PMID: 11447706.

Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, Lubos D, Aoun M, Athanassiou K, Bouza E, Devigili E, Krçmery V, Menichetti F, Panaretou E, Papageorgiou E, Plachouras D. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jul;10(7):628-33. PubMed PMID: 15214875.

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 *guidelines* for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar;34(6):730-51. PubMed PMID:11850858

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 1997 *guidelines* for the use of Antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1997 Sep;25(3):551-73. Review. PubMed PMID: 9314442.

Hui EP, Leung LK, Poon TC, Mo F, Chan VT, Ma AT, Poon A, Hui EK, Mak SS, Lai M, Lei KI, Ma BB, Mok TS, Yeo W, Zee BC, Chan AT.

Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: a prospective validation of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index in a Chinese population and comparison with the Talcott model and artificial neural network. *Support Care Cancer*. 2011 Oct;19(10):1625-35. doi: 10.1007/s00520-010-0993-8. Epub 2010 Sep 4. PubMed PMID: 20820815.

Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index. *Support Care Cancer*. 2008 May;16(5):485-91. PubMed PMID:17899215

Jarque I, Sanz MA. [Application of the concepts of evidence-based medicine to the evidence on the treatment of febrile neutropenia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17 Suppl 2:95-102. Review. Spanish. PubMed PMID: 10605194.

Kern WV, Heiss M, Steinbach G. Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum: targeting empirical monotherapy versus combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2001 Mar 1;32(5):832-5. Epub 2001 Feb 23. PubMed PMID: 11229856.

Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Apr;20 PubMed PMID: 20413323

Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. 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 Aug;18(16):3038-51. PubMed PMID: 10944139.

Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S240-5. Review. PubMed PMID: 15768329.

Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2258-66. PubMed PMID: 16575919.

Lin CH, Yao M, Hsu SC, Ho CC, Lin MT, Lin CA, Hu FC, Yu CJ, Tien HF. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as an infection marker for patients with neutropenic fever. *Crit Care Med*. 2011 May;39(5):993-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820a92dc. PubMed PMID: 21283000.

Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*. 2011 May 1;117(9):1917-27. doi: 10.1002/cncr.25691. Epub 2010 Nov 29. PubMed PMID: 21509769.

Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*. 2005 Jun-Jul;10(6):427-37. Review. PubMed PMID: 15967836.

Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010 Dec 1;116(23):5555-63. doi: 10.1002/cncr.25332. Epub 2010 Aug 16. PubMed PMID: 20715160.

Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med*. 1995 Mar;98(3):224-31. PubMed PMID: 7872337.

Mayo Clinic [on-line], 2013.(acessado em 07 de março de 2014).
Disponível em www.mayoclinic.org.

Manual de Exames da Divisão de Laboratório Central [on-line], Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. (acessado em 28 de janeiro de 2014). Disponível em www.dlc.edm.org.br

Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. BMC Infect Dis. 2007 Nov 22;7:137. PubMed PMID: 18034890; PubMed Central PMCID: PMC2217552

Manual das Denominações Comuns Brasileiras [on-line] SINDUSFARMA, 2013. (Manuais SINDUSFARMA ; v. 16). (acessado em 14 de março de 2014). Disponível em www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira.

NCCN *GUIDELINES* [on-line], Version 1.2013, February, 2013. (acessado em 12 de dezembro de 2013). Disponível em www.nccn.org.

Nirenberg A, Mulhearn L, Lin S, Larson E. Emergency department waiting times for patients with cancer with febrile neutropenia: a pilot study. Oncol Nurs Forum. 2004 Jul 13;31(4):711-5. Print 2004 Jul. PubMed PMID: 15252427.

Oude Nijhuis C, Kamps WA, Daenen SM, Gietema JA, van der Graaf WT, Groen HJ, Vellenga E, Ten Vergert EM, Vermeulen KM, de Vries-

Hospers HG, de Bont ES. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7437-44. PubMed PMID: 16234511.

Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, Ferrant A, Rapoport B, Rolston K, Ameye L. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter? *Support Care Cancer*. 2011 Jul;19(7):1001-8. doi: 10.1007/s00520-010-0925-7. Epub 2010 Jul 2. PubMed PMID: 20596732.

Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Feb;57(2):176-89. PubMed PMID:16344285

Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, Tanaka C, Ginani VC, Seber A. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol*. 2000 Feb;34(2):87-91. PubMed PMID: 10657866.

Phippen NT, Lowery WJ, Barnett JC, Hall LA, Landt C, Leath CA 3rd. Evaluation of the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a predictor of febrile neutropenia in gynecologic cancer patients

receiving combination chemotherapy: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2011 Nov;123(2):360-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.07.093. Epub 2011 Aug 23. PubMed PMID: 21864889.

Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med*. 1999 Sep 16;341(12):893-900. Review. PubMed PMID: 10486422.

Robinson JO, Lamoth F, Bally F, Knaup M, Calandra T, Marchetti O. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One*. 2011 Apr 25;6(4):e18886. doi: 10.1371/journal.pone.0018886. PubMed PMID: 21541027; PubMed Central PMCID: PMC3081821.

Rolston KV, Berkey P, Bodey GP, Anaissie EJ, Khardori NM, Joshi JH, Keating MJ, Holmes FA, Cabanillas FF, Elting L. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med*. 1992 Feb;152(2):283-91. PubMed PMID: 1739355.

Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *J Infect Dis*. 1991 Nov;164(5):907-16. PubMed PMID: 1834751.

Sanz MA, Bermúdez A, Rovira M, Besalduch J, Pascual MJ, Nocea G, Sanz-Rodríguez C; for the COSTINE Study Group. Imipenem/cilastatin versus piperacillin/tazobactam plus amikacin for empirical therapy in febrile neutropenic patients: results of the COSTINE study. *Curr Med Res Opin.* 2005 May;21(5):645-55. PubMed PMID: 15969864.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jan;63(1):11-30. doi: 10.3322/caac.21166. Epub 2013 Jan 17. PubMed PMID: 23335087.

Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer.* 2005 Mar ;103(6):1103-13. PubMed PMID:15666328.

Schelenz S, Giles D, Abdallah S. Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre. *Ann Oncol.* 2012 Jul;23(7):1889-93. doi: 10.1093/annonc/mdr520. Epub 2011 Nov 2. PubMed PMID: 22048152.

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of

recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3187-205. Epub 2006 May 8. PubMed PMID: 16682719.

Stokes ME, Muehlenbein CE, Marciniak MD, Faries DE, Motabar S, Gillespie TW, Lipscomb J, Knopf KB, Buesching DP. Neutropenia-related costs in patients treated with first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Manag Care Pharm*. 2009 Oct;15(8):669-82. PubMed PMID: 19803556.

Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988 Dec;148(12):2561-8. PubMed PMID: 3196123.

Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992 Feb;10(2):316-22. PubMed PMID: 1732432.

Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol*. 1994 Jan;12(1):107-14. PubMed PMID: 8270967.

Tamai Y, Imataki O, Kawakami K. [Fever profile of febrile neutropenia in patients treated with cancer chemotherapy for hematological malignancies]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010 May;37(5):859-62. Japanese. PubMed PMID: 20495316.

Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer*. 2004 Aug;12(8):555-60. Epub 2004 Jun 9. PubMed PMID: 15197637.

Uys A, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PW, Anderson R. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1beta, -6, -8 and -10. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007 Nov;16(6):475-83. PubMed PMID: 17944761.

van Vliet M, Donnelly JP, Potting CM, Blijlevens NM. Continuous non-invasive monitoring of the skin temperature of HSCT recipients. *Support Care Cancer*. 2010 Jan;18(1):37-42. doi: 10.1007/s00520-009-0627-1. Epub 2009 Apr 25. PubMed PMID: 19396473; PubMed Central PMCID: PMC2778778.

Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis. 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S240-5. Review. PubMed PMID: 15768329.