Marcelo Bellesso

**Tratamento Ambulatorial da
Neutropenia Febril**

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

**Área de concentração: Distúrbios do
Crescimento Celular, Hemodinâmicos
e da Hemostasia**

Orientador: Dr. Pedro Enrique Dorlhiac Llacer

**São Paulo
2008**

FICHA CATALOGRÁFICA

Bellesso, Marcelo

Tratamento Ambulatorial da Neutropenia Febril / Marcelo Bellesso – São Paulo, 2008.

Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Ciências.

Área de Concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia.

Orientador: Dr. Pedro Enrique Dorlhiac Llacer

Descritores: NEUTROPENIA FEBRIL / TRATAMENTO AMBULATORIAL/ TERAPIA / MASCC.

***A minha mãe, obrigado por me educar e principalmente
por ter a sabedoria de me desafiar.***

***Ao meu pai, obrigado pela estrutura
e por me ensinar a pescar.***

***Graças a vocês dois, hoje navego mares perigosos
todos os dias pescando meus peixes com
minha sofisticada varinha de pescar.***

***... Quem dera um dia eu possa dar uma vara de pesca
tão sofisticada para minhas filhas como
a que recebi de meus pais...***

Querida esposa Débora;

***“...Meus olhos arderam
A música entrava
em meu corpo
sem pedir licença
Minhas pernas tremeram,
Meu sangue aqueceu
Eu sei que você reparou
Eu sei que você percebeu...”***

***Obrigado por tudo: pelo seu olhar,
pelo seu cuidado e por sempre
acreditar em mim.***

Victória e Sophia;

***Antes de vocês nascerem
Não acreditava em milagres
Antes de vocês sorrirem
Não entendia o vício
Antes de pegá-las no colo
Não conhecia a verdade***

Agora entendo minha natureza

Não foram à toa chamadas de pérolas

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Pedro Enrique Dorlhiac Llacer, por me orientar como médico, por me ensinar como aluno e pela descontração nos momentos de tensão.

Ao Dr. Luis Fernando Pracchia, amigo e parceiro de uma equipe em que realmente acredito. Obrigado pelo aprendizado contínuo e pelo apoio durante a confecção desta dissertação, você é um grande mestre. Este texto foi escrito, após sua breve saída.

À Dra. Juliana Pereira, obrigado por me ouvir e aceitar minhas sugestões na residência quando discutíamos os casos. Obrigado por me propor oportunidades e por fazer parte de uma equipe em formação.

À Dra. Beatriz Bleiter de Maurino, sinto a sua falta de mostrar um “blastico”, obrigado por me ensinar tanto. Sei que está longe, mas também sei que uma parte sua está aqui.

Ao Dr. Guilherme, amigo e parceiro, obrigado pelos ensinamentos, pelas conversas e por acreditar em mim.

Ao Prof. Dr. Dalton de Alencar Fisher Chamone, obrigado por me ouvir, por aceitar minhas sugestões.

À Dra. Silvia F. Costa, obrigado pelas discussões de casos, sugestões e orientações.

À Dra. Gracia Aparecida Martinez, obrigado por sempre ser tão paciente, cuidadosa e atenciosa, entendo que esta dissertação é a parte II da sua dissertação realizada em 1992.

À Dra. Adah Conti Freitas, muito obrigado amiga, por aceitar minhas sugestões e por compartilhar conselhos.

À Equipe de enfermagem do Hospital Dia do Serviço de Hematologia liderada pela enfermeira Lúcia Dias, obrigado pelo apoio. Uma grande parte desta dissertação só existe pelo empenho de vocês.

Ligia, Priscila e Marcos, muito obrigado.

À Elaine, muito obrigado por ter tido paciência todas as vezes que solicitava sua ajuda para ler os prontuários.

Aos Doutores Paulo Silveira, Dra. Elvira Velloso, Dra. Sandra Gualandro, obrigado pelos ensinamentos.

Aos colegas do Hospital-Dia, Dra. Camila Linardi, Dr. Walter e Dr. Marçal, Dra. Mariana, obrigado por fazer parte desta equipe e por me ajudarem nos momentos de ausência para a confecção desta dissertação.

Aos residentes do Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pois foi através dos seus fantásticos questionamentos que me proporcionaram a elaboração desta dissertação.

Aos amigos e colegas Dra. Regina Basoli, Dra. Elizabeth Xisto Souto, Dr. Luiz Gastão Rosefeld e Maria Alice Cuder pela amizade, respeito e profissionalismo.

Aos pacientes do Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo meus primeiros professores da vida.

Aos pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo meus professores e companheiros do dia a dia. Obrigado por tudo.

A todos que direta ou indiretamente me auxiliaram na elaboração desta dissertação.

Esta dissertação 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. Serviço 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. 2ª. Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Sumário

Tópicos	Páginas
INTRODUÇÃO	1
REVISÃO DA LITERATURA	5
OBJETIVOS	19
CASUÍSTICA E METODOLOGIA	20
RESULTADOS	29
DISCUSSÃO	51
CONCLUSÃO	70
CARTA ANEXA	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

Lista de Abreviaturas

CVC	Cateter Venoso Central
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Dr.	Doutor
Ed.	Edição
et al.	E outros
FTPL	Falência ao tratamento de primeira linha
GCSF	Fator de Crescimento de Colônia de Granulócitos
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
IC _{95%}	Intervalo de confiança
IL	Interleucinas
MASCC	<i>Multinational Association for Supportive Care of Cancer</i>
NF	Neutropenia Febril
OR	Odds ratio, razão das proporções
PAS	Pressão Arterial Sistólica
SH	Serviço de Hematologia
SUS	Sistema Único Saúde
TA	Tratamento Ambulatorial
TFPL	Taxa de Falência ao tratamento de primeira linha
TI	Taxa de Internação
TO	Taxa de óbito
TSAP	Taxa de sucesso com alta precoce para uso de Levofloxacin via oral

RESUMO

BELLESO M. Tratamento Ambulatorial da Neutropenia Febril [dissertação]: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

INTRODUÇÃO: A neutropenia febril (NF) é uma complicação freqüente e potencialmente fatal no manejo do paciente onco-hematológico. Estudos recentes demonstram que a NF consiste em um grupo heterogêneo de pacientes com riscos variados. Nosso objetivo foi avaliar a taxa de falência ao tratamento de primeira linha, taxa de internação e óbito. Além disso, estudamos as variáveis clínico-laboratoriais em relação aos desfechos, a validação do índice “*Multinational Association for Supportive Care of Cancer*” (MASCC) modificado e a taxa de positividade de hemocultura e urocultura, como também o perfil de sensibilidade ao cefepima. **CASUÍSTICA E METODOLOGIA:** Estudo retrospectivo unicêntrico. Os dados foram obtidos através dos prontuários do Hospital-Dia no período de Julho de 2001 a Junho de 2006. Foram avaliados eventos com NF tratados com cefepima 2g (2x/dia), associado ou não, a teicoplanina 400mg/dia. **RESULTADOS:** Em 128 pacientes, estudamos 178 eventos de NF. A taxa de falência ao tratamento de primeira linha foi de 36,5%, taxa de internação 20,7% e óbito em 6,2% entre os eventos de NF. Na análise multivariada do estudo das categorias clínico-laboratoriais e dos desfechos encontramos como dados significantes em relação ao risco da falência ao tratamento de primeira linha: Idade < 60 anos (OR: 2,11 IC_{95%}: 1,71-2,51, p = 0,004) e creatinina sérica > 1,2mg/dL (OR: 7,19, IC_{95%}: 1,81 – 30,71 p= 0,005). Os dados significantes para o risco de internação foram: Ausência do diagnóstico de Linfoma não - Hodgkin (OR: 2,42 IC_{95%}: 2,04 – 2,8, p= 0,011) Tabagismo (OR: 3,14, IC_{95%} 1,14 – 8,66, p=0,027) e creatinina sérica > 1,2mg/dL (OR: 7,97, IC_{95%} 21,19 - 28,95, p=0,002). Em relação ao óbito, o único dado de risco significativo foi a saturação de oxigênio < 95% (OR: 5,8, IC_{95%} 1,50 - 22,56, p = 0,011). Em relação ao índice MASCC modificado e seu impacto sobre os desfechos obtivemos os seguintes resultados: Falência do tratamento de primeira linha e (baixo risco *versus* alto risco): 35,2% x 53,8%, p=0,232; Internação (baixo risco *versus* alto risco): 18,2% x 53,8%, p = 0,006; óbito (baixo risco *versus* alto risco): 4,3% x 30,8%, p=0,004. As taxas de hemocultura e urocultura positivas foram respectivamente: 13% e 8%. O agente isolado mais freqüente nos dois exames foi *Eschericia coli*. Em relação ao perfil de sensibilidade dos agentes isolados e testados, 100% foram sensíveis ao cefepima. **CONCLUSÕES:** Os eventos de NF em tratamento ambulatorial apresentaram taxas satisfatórias em relação aos desfechos. Os dados sugerem que os riscos como: Ausência de Linfoma não - Hodgkin, tabagismo, creatinina sérica > 1,2mg/dL e oximetria de pulso < 95% merecem ser considerados como fatores de riscos para desfechos indesejáveis. O índice MASCC modificado mostrou-se eficaz para classificar os eventos classificados como alto risco na nossa população. Em relação aos agentes isolados e testados, 100% são sensíveis ao antibiótico de primeira linha – cefepima.

SUMMARY

BELLESO M. Outpatient therapy for patients with Febrile Neutropenia – [dissertação]: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Febrile Neutropenia (FN) is a frequent adverse event and potentially lethal in patients with haematologic malignancies. Nowadays, FN represents a heterogeneous group with different risk for serious complications and death. We studied the first line antibiotic failure, hospitalization rate and death. In addition, it was compared clinical and laboratory data with outcomes, validation of the usefulness of “*Modified Multinational Association for Supportive Care of Cancer*” (MASCC) and blood culture and urine culture rate identification.

DESIGN AND METHODS: We elaborated a retrospective study. It was evaluated patients with haematologic malignancies who were treated with Cefepime 2g intravenous (IV) twice a day, with or without Teicoplanin 400mg (IV) once a day.

RESULTS: Of the 178 FN events, it was observed: first line antibiotic failure 36,5%, hospitalization rate 20,7% and deaths 6,2%. In multivariate analyses, it was evidenced with risk to first line antibiotic failure: Age < 60 years (OR: 2,11, CI_{95%}: 1,71-2,51, p =0,004), serum creatinine > 1,2mg/mL (OR: 7,19, CI_{95%}: 1,81 – 30,71 p= 0,005). In hospitalization the risks were: Without diagnosis of Non-Hodgkin Lymphoma (OR: 2,42, CI_{95%}: 2,04 – 2,8, p= 0,011), smoking (OR: 3,14, CI_{95%}: 1,14 – 8,66, p=0,027), serum creatinine > 1,2mg/dL (OR: 7,97, CI_{95%}: 2,19-28,95, p=0,002). Relating to death, the risk was transcutaneous oximetry < 95% (OR: 5,8, CI_{95%}: 1.50 – 22.56, p = 0.011). Analyzing MASCC index, 165 events were classified as low-risk and 13 as high-risk. Outpatient treatment failures were reported in connection with 7 (53.8%) high-risk episodes and 30 (18.2%) low-risk, p=0.006. In addition, death in 7 (4.2%) low-risk and 4 (30.8%) high-risk events, p=0.004.

Microbiological infection documented was identified in 13% and 8% in blood cultures and urine cultures, respectively. The most common agent isolated was E. coli and 100% were sensitive to cefepime.

INTERPRETATIONS AND CONCLUSIONS: The outpatient treatment with intravenous antibiotic was satisfactory. The risks: Haematologic malignancies other than Non-Hodgkin Lymphoma, smoking, serum creatinine elevated and oximetry < 95% should be considered in FN evaluation. It was validated MASCC index in the Brazilian population. Relating to microbiological agents studied 100% were not resistant for cefepime.

INTRODUÇÃO

A Neutropenia Febril (NF) é uma complicação freqüente dependendo da intensidade dos protocolos quimioterápicos e potencialmente fatal nos pacientes em tratamento por doenças oncológicas^{1,2}. Nas últimas décadas foram publicados consensos para instalação rápida de antibióticos de amplo espectro na vigência da NF, sendo entendido que esta complicação é uma emergência médica. Entretanto, os eventos de NF configuram-se em um grupo extremamente heterogêneo, contendo múltiplas variáveis que influenciam diretamente no tratamento e evolução dos casos. Assim, iniciaram-se estudos que avaliaram fatores prognósticos definindo casos de NF entre baixo e alto risco. Em 1988 foi descrito por análise retrospectiva um grupo definido como baixo risco que continha as seguintes características clínicas: Evidência de febre domiciliar, ausência de outras comorbidades clínicas e evidência de resposta ao tratamento quimioterápico. Este grupo apresentou alta taxa de resposta aos antibióticos, baixas taxas de complicação e não foi constatado óbito³. Em 1992 foi confirmado que o grupo de baixo risco não apresentou complicações clínicas graves, através de análise prospectiva⁴. O modelo elaborado por Talcott e colaboradores foi utilizado em estudo piloto com 30 pacientes na vigência de NF com o objetivo de avaliar a viabilidade da alta precoce e do tratamento ambulatorial da NF nos pacientes de baixo risco. Foi demonstrado taxa de complicação de 13% e de reinternação de 16%. Embora os autores tenham ressaltado a necessidade de estudos mais amplos, concluíram que neste grupo de

pacientes com NF era seguro tratá-los com estrutura de “home-care” por ser mais econômico, comparado aos casos internados⁵.

A Associação Multinacional de Cuidados e Assistência ao Câncer (*Multinational Association for Supportive Care of Cancer* – MASCC) elaborou um índice prognóstico da NF, através de inúmeras variáveis clínicas e laboratoriais, por análise prospectiva em 756 pacientes. O índice MASCC conseguiu definir pacientes classificados de baixo risco para as ausências de complicações graves o valor preditivo positivo de 91%, especificidade de 68% e sensibilidade de 71%². Outros estudos prospectivos surgiram e validaram o índice MASCC⁶ e atualmente é amplamente aceito⁷. Embora haja consenso em relação ao índice MASCC na classificação de baixo e alto risco da NF não é amplamente aceito que pacientes com NF de baixo risco possam ser tratados com antibiótico via oral em caráter ambulatorial.

Recentemente, pesquisas têm demonstrado a segurança do tratamento ambulatorial nos pacientes com NF de baixo risco. Innes e colaboradores compararam a utilização de antibióticos via oral e alta precoce ao tratamento hospitalar com antibióticos por via endovenosa em 126 eventos de NF de baixo risco classificados pelo modelo de Talcott³ em estudo aleatório unicêntrico⁸. Não houve diferenças entre os grupos em relação à mudança de antibióticos, apenas um caso pertencente ao grupo dos pacientes com antibióticos via oral apresentou complicação clínica. O tempo de duração de internação entre os braços foi estatisticamente diferente, demonstrando que o uso de antibiótico oral com alta precoce reduz os custos e é viável nos casos de NF de baixo risco⁸. Outro estudo

publicado por Klastersky e colaboradores demonstrou que em 383 eventos de NF de baixo risco, classificados pelo índice MASCC, 44% apresentaram alta precoce (média de 26 horas) com taxa de sucesso de 96%. Apenas três casos necessitaram reinternação⁹.

Embora a maioria dos artigos publicados de NF apresente pouca participação de eventos de NF em pacientes onco-hematológicos, Cherif e colaboradores avaliaram 279 episódios de NF em pacientes exclusivamente onco-hematológicos sendo identificadas diferenças estatísticas nos grupos classificados pelo índice MASCC entre baixo e alto risco em relação às complicações graves: 15% versus 63%, respectivamente. Na análise dos pacientes classificados como baixo risco a mortalidade foi de 2%. Entre os pacientes de baixo-risco 64% foram tratados com alta precoce com seguimento ambulatorial e uso de antibiótico via oral, sendo necessária reinternação em apenas 3 (5%) dos casos¹⁰.

Innes e colaboradores demonstraram que apenas 38% dos departamentos britânicos de cuidado ao câncer estratificam risco quando tratam pacientes com NF e que apenas 22% destes centros de tratamento fazem uso de antibiótico via oral como primeira-linha. Dentro do grupo dos centros de tratamento que utilizam antibiótico via oral, a incidência dos departamentos que estratificam o risco de NF é maior comparado aos que não estratificam: 51% versus 4% ($p < 0,0001$), respectivamente¹¹.

Estudos de fármaco-economia estimam variação de custo para cada evento de NF entre U\$ 2000 a U\$11000. De acordo com estudos canadenses e britânicos 25,8% do custo está relacionado aos antibióticos e

16,4% aos exames complementares. Estima-se que podem ser economizados cerca de U\$ 5000 por episódio de NF quando o paciente tem condições de alta precoce com seguimento ambulatorial. O uso de antibiótico com administração via oral comparado ao endovenoso reduz o custo em cerca de 80%¹².

No Brasil, atualmente, não há estudos publicados que validem índices prognósticos no tratamento da NF em adultos com doença onco-hematológica. Encontramos poucos artigos publicados que tratam NF ambulatorialmente e, através do nosso conhecimento, não há dados científicos para este tipo de tratamento ambulatorial através do uso de antibiótico endovenoso.

A importância de estudar o tratamento ambulatorial da NF e definir grupos de risco pode nos ajudar a tratar de modo seguro os pacientes em unidades definidas como Hospital Dia, como também reduzir custos e aperfeiçoar indicações de internação para o Sistema Único Saúde (SUS). Nossa proposta consiste em avaliar casos de NF na vigência do tratamento das doenças onco-hematológicas tratados ambulatorialmente por via endovenosa.

REVISÃO DA LITERATURA

Nas últimas décadas houve um importante progresso no manejo terapêutico oncológico. Assim, com tratamento mais agressivo a sobrevida dos pacientes aumentou consideravelmente¹³. Entretanto, a maioria dos protocolos quimioterápicos promove supressão da imunidade inata e/ ou adquirida. A neutropenia, em particular, é um exemplo desta imunossupressão sendo um dos principais fatores de risco para infecção no suporte das complicações dos pacientes com câncer¹⁴.

Bodey e colaboradores em 1966 demonstraram que o risco de infecção bacteriana e fúngica aumenta conforme a diminuição da contagem de neutrófilos e do aumento do período de tempo em que o indivíduo encontra-se neutropênico, ou seja, com baixa contagem absoluta de neutrófilos. Foi demonstrado que o risco de infecção nos pacientes com contagem de neutrófilos inferior a $1000/\text{mm}^3$ é de 14%, quando a neutropenia persiste por três semanas esta taxa aumenta para 60% e quando a contagem de neutrófilos é inferior a $100/\text{mm}^3$ a probabilidade de infecção é próxima a 100%¹⁵.

No início da década de 1970, era comum aguardar o isolamento do agente microbiano ou a melhor definição do sítio de infecção para o início do tratamento dos pacientes neutropênicos febris. A febre, embora possa não representar infecção, pode ser o único sinal de infecção no paciente neutropênico. Sinais e sintomas de inflamação podem ser mínimos ou ausentes. Pacientes neutropênicos com infecção cutânea podem não

apresentar rubor, eritema e pústulas como também quando se encontram com infecção pulmonar, meníngea ou urinária, podem não apresentar respectivamente, infiltrado pulmonar no exame radiológico, aumento da celularidade no Líquor e piúria¹⁶.

Entendendo que a taxa de mortalidade era ao redor de 50% a 80% nas primeiras 72 horas após febre no paciente neutropênico e que a maioria dos casos não era possível identificar um foco definido e as culturas eram negativas Schimpff e colaboradores em 1971 na tentativa de reduzir a mortalidade destes pacientes estabeleceram o uso imediato e empírico de antibiótico de amplo espectro com ou sem isolamento microbiano prévio¹⁷. Na época os agentes isolados mais freqüentes eram bacilos gram-negativos: Escherichia coli, Klebsiella sp. e Pseudomonas aeruginosa¹⁵. A forma agressiva com tratamento empírico utilizando antibiótico de amplo espectro na NF reduziu a taxa de mortalidade de 50 a 80% para 10 a 40%^{17,18,19}. Os protocolos iniciais de NF utilizavam geralmente cefalosporinas de 1ª geração ou penicilinas associadas ou não aos aminoglicosídeos^{17,20,21}.

Com o passar dos anos, os agentes microbianos da flora endógena, bacilos gram-negativos começaram a se tornar menos evidentes na NF. A partir da década de 1980 aumentou-se a taxa de infecção por bactérias gram-positivas: Staphylococcus epidermides, Staphylococcus aureus, Corynebacterium sp comparada aos bacilos gram-negativos. Entende-se que um dos principais fatores causais para esta mudança foi o uso na rotina clínica de cateteres venosos centrais (CVC)^{22,23}. Atualmente, a proporção de cocos gram-positivos aumentou de 62% em 1995 para 76% em 2000 em

pacientes internados, comparada a diminuição de bacilos gram-negativos de 22% para 15%²⁴. Outros fatores mais recentes também se tornaram importantes para o aumento da incidência de bactérias gram-positivas são eles: o uso profilático de quinolononas²⁵ e o aumento do uso de drogas inibidoras da bomba de prótons²⁶.

Assim, a antibioticoterapia empírica dirigida para os bacilos gram-negativos necessitou ser ampliada, na vigência dos fatores de risco para infecção por cocos gram-positivos. Portanto, bactérias gram-positivas consideradas contaminantes tornaram-se relevantes para os pacientes neutropênicos febris²⁷.

A vancomicina tornou-se droga de escolha no tratamento de infecções graves, uma vez que aumentou a taxa de resistência ao uso da metilina²⁸. Atualmente, recomenda-se o uso empírico de vancomicina como antibiótico de primeira linha na vigência de NF quando o paciente apresentar evidente quebra de barreira cutânea mucosa, instabilidade hemodinâmica, suspeita de infecção relacionada ao CVC, colonização conhecida por pneumococo resistente à cefalosporina, por Staphylococcus aureus resistente a metilina ou ainda, por qualquer cultura positiva para bactérias gram-positivas com antibiograma em andamento⁷.

O isolamento de bactérias anaeróbias não atinge mais do que 5% dos eventos de NF. Esta incidência parece não ter sido alterada nos últimos 30 anos. O grupo de risco para infecção por bactérias anaeróbias compreende os eventos de NF em que o paciente apresenta colite neutropênica, infecção intra-abdominal e abscesso perianal²⁹.

A infecção fúngica é um dos fatores de maior importância no manejo da NF. Stefanini e Allegra, em 1957, descreveram que 3% das causas de óbito eram decorrentes de infecção fúngica nos pacientes com leucemia aguda³⁰. Em 1966, Bodey após estudo com 459 necropsias em pacientes com leucemia aguda, observou 21% de infecção fúngica, sendo que em 61% dos casos a infecção fúngica foi a causa do óbito³¹. Estudos publicados em 1982 e 1989 sugerem que um terço dos pacientes com NF que não respondem aos antibióticos de primeira-linha podem apresentar infecção sistêmica por fungos, sendo os agentes mais comuns a Candida sp e Aspergillus sp^{32,33}. Devido à importância da infecção fúngica na NF, estudos foram publicados a fim de identificar os fatores de risco para este tipo de complicação. Assim, Lessiones e colaboradores demonstraram que uso de quimioterapia em altas doses, uso de CVC e pacientes com idade avançada apresentavam maior risco para infecção fúngica³⁴. Lionakis e Kontoyiannis demonstraram a associação do uso de glicocorticóides com infecção fúngica³⁵.

A infecção fúngica mais freqüente é a Candidemia. Há várias espécies de Candida. As mais freqüentes relacionadas à infecção são: Candida albicans, Candida glabrata, Candida tropicalis³⁶. Com o uso extensivo da profilaxia com Fluconazol no paciente neutropênico tem ocorrido infecções resistentes por Candida sp, exceto Candida albicans^{37,38}.

A aspergilose é a infecção invasiva mais comum no paciente onco-hematológico na vigência de neutropenia. Inicialmente acomete, em aproximadamente 30% dos pacientes, pulmões ou seios paranasais para

posterior disseminação³⁹. O *Aspergillus fumigatus* é o agente mais comum na doença invasiva. Recentemente, a frequência de espécies fúngicas do gênero *Aspergillus*, exceto o *Aspergillus fumigatus*, encontram-se, em parte, com concentração inibitória mínima maior para Anfotericina B deoxicolato, sendo o *Aspergillus terreus*, o principal agente⁴⁰. Outras infecções fúngicas oportunistas são encontradas no paciente onco-hematológico neutropênico, como: *Fusarium sp*, *Scedosporium sp*, *Acremonium sp*, *Trichosporon beigeli* e *Scopulariopsis sp*⁴¹.

Atualmente, recomenda-se, em pacientes com NF prolongada sem resolução após cinco dias de tratamento, o uso da terapia antifúngica, sendo a droga sugerida Anfotericina B⁷.

A partir da década de 1980 evidenciou-se que os episódios de NF apresentavam evoluções distintas entre si. Talcott e colaboradores, com o propósito de identificar grupos de risco, elaboraram estudo retrospectivo abrangendo 184 pacientes com NF identificando quatro grupos de risco:

Grupo I: Pacientes com NF hospitalizados

Grupo II: Pacientes com neutropenia e febre domiciliar, mas devido às comorbidades necessitavam de internação.

Grupo III: Pacientes com neutropenia e febre domiciliar, sem comorbidades, mas com doença oncológica não controlada.

Grupo IV: Pacientes com neutropenia e febre domiciliar, sem comorbidades e com doença oncológica controlada.

Assim, foi possível demonstrar que os pacientes pertencentes ao grupo IV (112) apresentavam taxa de complicação de 2% e ausência de

óbito. Portanto, foi sugerido através dos resultados que é possível identificar baixo risco na NF através de características clínicas ³.

Em 1992, Talcott e colaboradores elaboraram estudo prospectivo em dois centros hospitalares. Foram estudados 444 pacientes com NF classificados de acordo com os grupos de risco citados anteriormente. A taxa de complicação e óbito entre os grupos I a III foi 17% e 10%, respectivamente. Enquanto no grupo IV a taxa de complicação foi 5% e não houve óbito. Portanto, foi sugerido que nos pacientes de baixo-risco seria importante a elaboração de estratégias terapêuticas menos invasivas ⁴.

Em 1994, Talcott e colaboradores, com a proposta de avaliar a viabilidade de tratar pacientes com NF de baixo risco em regime de “*Home-care*” com antibiótico endovenoso, elaboraram estudo prospectivo com 30 pacientes classificados como Grupo IV (baixo risco). O protocolo era estruturado para que o paciente com NF internasse em regime hospitalar por dois dias e, logo após, em sistema de “*home-care*”. A taxa de complicação foi de 13% e 5 dos pacientes (16%) foram reinternados para observação. Embora os autores ressaltem a necessidade de estudos multicêntricos com metodologia prospectiva e aleatória, foi concluído que pacientes com NF de baixo-risco podem ser tratados com estrutura de “*home-care*” com infusão de antibiótico por via endovenosa, pois além de ser seguro é mais econômico em relação aos casos tratados com internação hospitalar ⁵.

Assim como Talcott, outros autores começaram a publicar, na década de 1990, inúmeros estudos envolvendo pacientes com NF de baixo-risco demonstrando a viabilidade do tratamento ambulatorial após alta precoce

com uso de antibiótico endovenoso ou via oral incluindo crianças ^{42,43} e adultos ^{44,45,46}. Outros estudos maiores, como o de Malik e colaboradores em 1995, demonstraram em 169 eventos de NF no Paquistão, em estudo multicêntrico prospectivo, a segurança entre pacientes de baixo-risco para o tratamento domiciliar com ofloxacin 400mg VO duas vezes ao dia, comparada ao tratamento padrão convencional ⁴⁷.

Kern e colaboradores (1999) estudaram 353 pacientes com NF em 25 hospitais europeus. Os pacientes considerados de baixo risco apresentavam duração de neutropenia (menor que $1000/\text{mm}^3$) menor do que dez dias, estabilidade clínica e ausência de sítio infeccioso definido. Os pacientes foram separados aleatoriamente para o tratamento com ciprofloxacina e amoxicilina-clavulanato via oral ou com ceftriaxone e ampicilina por via endovenosa. Embora um dos grupos utilizasse terapia por via oral, todos os pacientes ficaram hospitalizados durante o estudo. A taxa de sucesso ao tratamento via oral e endovenoso foi respectivamente: 86% versus 84%. Durante o estudo três pacientes no braço com tratamento por via oral evoluíram ao óbito comparado a cinco no braço com manejo endovenoso. Portanto, foi concluído que o tratamento da NF em pacientes de baixo risco com ciprofloxacina associado à amoxicilina-clavulanato é eficiente e seguro como a terapia endovenosa ⁴⁸.

Freifeld e colaboradores (1999) estudaram, nos Estados Unidos da América, 232 episódios com NF de baixo risco em 163 pacientes. Os critérios para baixo risco eram: neutropenia com duração inferior a dez dias, estabilidade hemodinâmica, ausências de: Dor abdominal, náusea, vômitos,

diarréia, alteração do estado mental, infecção de cateter, novo infiltrado pulmonar no exame radiológico e ausência de antibiótico profilático. Os pacientes foram tratados internados e separados aleatoriamente em dois braços. No braço com antibiótico via oral foi utilizado ciprofloxacina associado amoxicilina-clavulanato e o braço endovenoso ceftazidima. Ambos os braços continham placebo: preparado via oral e endovenoso. Foi considerado sucesso 71% dos episódios com tratamento via oral e 67% com tratamento endovenoso. Não houve óbito em ambos os braços⁴⁹. Outrossim, Kern e colaboradores⁴⁸ também concluíram que tratar pacientes com NF, classificada de baixo risco, tratados com ciprofloxacina associado à amoxicilina-clavulanato era seguro e eficaz em regime de hospitalização^{48,49}.

Embora estes estudos tenham demonstrado segurança, foram estudos com critérios variados para a classificação de baixo-risco. Assim, não poderiam ser considerados seguros e eficientes no manejo clínico da NF².

Com o objetivo de padronizar a definição de NF de baixo-risco, em 2000, foi elaborado estudo multicêntrico prospectivo envolvendo unidades oncológicas que tratam NF com a proposta de validar um índice de pontuação internacional capaz de identificar pacientes de baixo-risco para complicações graves ou óbito. Este estudo foi conduzido pela Seção de Infecção da “*Associação Multinacional de Cuidado e Suporte ao Câncer*” (MASCC). Os desfechos deste estudo considerados complicações graves foram: Hipotensão (PAS < 90 mmHg), insuficiência respiratória, admissão em Unidade de Terapia Intensiva, coagulação intravascular disseminada,

alteração do estado mental, insuficiência cardíaca, hemorragia grave que requer transfusão, arritmia, insuficiência renal ou outra complicação qualquer que os investigadores julgassem grave. Foram analisados 756 pacientes associados a inúmeras variáveis clínicas e laboratoriais. Foi constatado que os principais fatores que prediziam o baixo risco eram: Ausência de outros sintomas exceto febre ou sintomas leves e moderados, ausências de hipotensão, ausência de desidratação, ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), ausência de infecção fúngica prévia no paciente onco-hematológico, febre domiciliar, paciente sem doença hemato-oncológica e idade inferior a 60 anos. Assim, foi elaborado um sistema de pontuação através de análises multivariadas e foi definido como baixo-risco os casos de NF com pontuação igual ou superior a 21 pontos. O valor preditivo positivo para baixo-risco foi 91%, especificidade 68%, e sensibilidade de 71%, para o desfecho ausência de complicações graves ².

O índice Internacional de pontuação MASCC foi validado em outros estudos, como por exemplo, Uys e colaboradores os quais estudaram de forma prospectiva 64 pacientes com 80 eventos de NF ⁶. Todos os pacientes com NF foram internados até a recuperação de neutrófilos e estabilidade clínica. Foram evidenciadas diferenças estatísticas sobre a resposta ao tratamento empírico, a taxa de resolução sem complicação e a taxa de óbito, comparadas aos grupos de alto e baixo risco. As taxas de resolução sem complicação entre baixo e alto risco foram respectivamente: 98% versus 14% e a taxa de óbito: 0 versus 36%, respectivamente.

Embora a pontuação MASCC tenha sido validada em outras populações, não havia sido demonstrada evidência de segurança no manejo clínico do paciente com NF de baixo risco para o tratamento ambulatorial com antibiótico via oral ⁵⁰. Poucos são os estudos que validam a pontuação MASCC para o tratamento com antibiótico via oral.

Vidal e colaboradores publicaram meta-análise com o objetivo de comparar a eficiência do tratamento via oral versus endovenoso nos pacientes com NF. Foram analisados 15 artigos com padrões de critério de inclusão distintos. Foram assim analisados 2.224 pacientes com NF em relação à mortalidade e não foi constatada diferença estatística em relação ao tratamento com antibiótico via oral e endovenoso. Em relação à falência do tratamento foram analisados 2.295 pacientes, não sendo evidenciada diferença em relação aos tipos de tratamento ⁵¹. As limitações deste estudo devem-se as variações em relação aos critérios de inclusão e exclusão para o conceito de paciente com NF de baixo risco.

Klastersky e colaboradores em 2006 publicaram estudo com o objetivo de avaliar pacientes com NF utilizando a pontuação MASCC para prever o risco do tratamento com antibiótico com uso via oral. Foram analisados 611 episódios de NF sendo classificados em baixo risco 441 episódios. Dentro destes, 178 episódios foram tratados com antibiótico via oral constituído por ciprofloxacina associado à amoxicilina-clavulanato. Todos os eventos de NF foram tratados inicialmente em ambiente intra-hospitalar por no mínimo 24 horas. Para os pacientes com NF de baixo risco após 24 horas de observação era prescrita alta com antibiótico via oral, se

apresentassem todas as condições descritas a seguir: Estabilidade clínica, ambiente domiciliar adequado e condição psicossocial adequada. A taxa de sucesso foi de 96% dos casos e não houve óbito ⁹. Embora este estudo apresente a utilização MASCC para avaliar segurança do tratamento com antibiótico via oral, a sua aplicação para o Serviço de Hematologia do HCFMUSP torna-se restrito, pois a porcentagem de pacientes com doença onco-hematológico é pequena, apenas 7% dos episódios estudados.

Encontramos dois estudos que analisaram o mesmo tipo de população tratada pelo Serviço de Hematologia do HCFMUSP. Cherif e colaboradores estudaram 279 episódios de NF sendo 100% dos casos onco-hematológicos. Os eventos foram discriminados entre alto-risco e baixo-risco pela pontuação MASCC. Inicialmente, todos os pacientes foram internados nas primeiras 24 horas e receberam antibioticoterapia endovenosa. Para os pacientes que se apresentavam estáveis à terapia era modificada para via oral (ciprofloxacina associada à clindamicina ou ciprofloxacina associado à amoxicilina-clavulanato). Os resultados demonstraram diferença estatística em relação ao grupo de alto risco e baixo risco em relação às complicações graves respectivamente: 63% versus 15%. Em relação à identificação de baixo risco, a pontuação MASCC apresentou especificidade de 87%, sensibilidade 58% e valor preditivo positivo de 84%. A taxa de resolução nos pacientes com alta precoce e uso de antibiótico via oral foi de 95%. A taxa de mortalidade do alto e baixo risco foi respectivamente 5,2% e 2% ¹⁰.

Girmenia e colaboradores analisaram 87 pacientes em 100 eventos de NF sendo 100% dos episódios de NF decorrentes do tratamento onco-

hematológico. Os eventos foram classificados pela pontuação MASCC. Os episódios de NF classificados de baixo risco iniciavam tratamento intrahospitalar endovenoso com ceftriaxone e amicacina. Após 48 horas do tratamento se encontravam estáveis e era prescrita alta precoce com cefixime via oral. A taxa de resolução com cefixime foi de 95% dos casos. A taxa de óbito para os pacientes de baixo risco comparado aos de alto risco foi, respectivamente: 3% e 40% ⁵².

Estes dois estudos tornaram-se importante para o Serviço de Hematologia HCFMUSP para a validação da pontuação MASCC. Entretanto, recentemente foi publicado por Viana e colaboradores (2008) o uso do índice MASCC na população brasileira com doenças onco-hematológicas e outras neoplasias. A aplicação do MASCC para identificação dos eventos de NF de baixo risco atingiu a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 87,9%, 85%, 90,6%, 80,9%, respectivamente ⁵³.

A importância do tratamento ambulatorial da NF torna-se fundamental, pois além de ser eficaz e seguro nos pacientes de baixo risco, também é mais econômico. De Lalla e colaboradores demonstram que o uso de antibiótico via oral comparado ao endovenoso reduz cerca 80% do custo ¹². Recentemente, Bennett e Calhoun estudaram 10 centros norte-americanos em relação aos custos da quimioterapia associada ao tratamento da neutropenia febril. Foi evidenciado que a média do total de custos diretos e indiretos para os pacientes com linfoma em ambiente hospitalar e ambulatorial são respectivamente: U\$21.601 versus U\$6.905 dólares ⁵⁴.

Preocupados com os custos da NF, estudos foram elaborados com objetivo de avaliar como os clínicos oncologistas tratam seus pacientes em relação à NF. Estes foram questionados se estratificavam risco para tratar a NF e se tratavam de forma ambulatorial ou intra-hospitalar. Innes e colaboradores, no Reino Unido, constataram que apenas 38% dos centros médicos, que tratam câncer, estratificam seus pacientes em relação à NF e que há diferença estatística entre aqueles departamentos em relação o uso de antibiótico VO. Foi demonstrado que 51% dos centros que estratificam risco utilizam terapia via oral comparado a 4% dos centros que não estratificam¹¹.

Freifeld e colaboradores publicaram, em 2008, um estudo no qual foi questionada a 3.600 médicos norte-americanos a forma de tratamento do paciente neutropênico febril de baixo risco. Embora 3.600 médicos tenham sido questionados apenas 1.207 (34%) responderam ao questionamento. Foi relatado que 13,5% dos médicos iniciam o tratamento de NF de baixo risco de forma ambulatorial exclusiva e 68,7% dos médicos utilizam o tratamento ambulatorial ou intra-hospitalar. Os antibióticos mais utilizados foram: Levofloxacin 50%, ciprofloxacina 36%, ciprofloxacina associada à amoxicilina-clavulato 35%. O uso de quinolona de maneira profilática foi descrita em 45% dos médicos e 48% utilizam profilaxia com fator estimulante de colônia de granulócitos⁵⁵.

Portanto, entendido que a NF é uma emergência médica necessitando de cobertura antibiótica de amplo espectro, que os pacientes neutropênicos febris comportam-se de maneira variada e que atualmente

existem instrumentos capazes de predizer o risco, sendo o índice MASCC uns dos parâmetros mais citado, o estudo da aplicação deste instrumento na nossa população torna-se importante. Tendo em vista que através da análise da segurança, da avaliação do risco, podemos tratar de forma ambulatorial a NF trazendo inúmeros benefícios ao paciente e a saúde financeira de uma instituição pública.

Embora algumas ressalvas devessem ser feitas, até o nosso conhecimento, não há estudo que valide a pontuação MASCC na população brasileira com doença onco-hematológica exclusiva, a qual tenha sido tratada de forma ambulatorial com antibiótico terapia endovenosa.

OBJETIVOS

Esta dissertação tem como finalidade principal avaliar a eficiência do tratamento ambulatorial da NF, através dos seguintes objetivos:

- 1- Avaliar os desfechos do tratamento ambulatorial, considerados:
Falência do tratamento ambulatorial de primeira linha, taxa de internação, ou seja, falência do tratamento ambulatorial e óbito.
- 2- Analisar variáveis clínico-laboratoriais em relação aos desfechos.
- 3- Validar os índice MASCC modificado em relação aos desfechos.
- 4- Demonstrar a taxa de positividade das culturas e o perfil de sensibilidade ao cefepima.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Pacientes

Esta análise retrospectiva observacional foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). A revisão dos eventos de NF, ocorridos no período de cinco anos (Julho de 2001 a Junho de 2006), foi feita através da avaliação de prontuários arquivados ou ativos do Hospital-Dia do Serviço de Hematologia do HCFMUSP por um único observador.

Os critérios de inclusão para o estudo foram os seguintes:

- 1- Presença de um episódio de temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ mensurada no domicílio ou no Hospital Dia;
- 2- Contagem de neutrófilos $\leq 1000/\text{mm}^3$ em pacientes hemato-oncológicos na vigência de quimioterapia;
- 3- Eventos de NF admitidos para tratamento ambulatorial;
- 4- Obrigatoriedade do uso do protocolo do tratamento da NF que consiste no uso das medicações descritas a seguir: Fator de crescimento de colônia de granulócitos (GCSF) 300mcg subcutâneo uma vez ao dia e a administração endovenosa (EV) de cefepima 2g duas vezes ao dia. Nos casos que apresentavam risco de infecção por cocos gram-positivos associava-se teicoplanina 800mg EV uma vez ao dia no primeiro dia e nos dias restantes 400mg ao dia.

Durante o tratamento ambulatorial, quando eram alcançados os critérios ausência de intercorrências, melhora dos sintomas, ausência de febre e contagem de neutrófilos $> 500/\text{mm}^3$ os antibióticos endovenosos eram substituídos por levofloxacin 500mg via oral uma vez ao dia até completar sete dias do início do tratamento. (Gráfico 1).

Os critérios de exclusão para o estudo foram os seguintes:

- 1- Pacientes com Anemia Aplástica;
- 2- Presença de insuficiência renal crônica;
- 3- Alergia ao uso de beta-lactâmicos ou carbapenêmicos;
- 4- Pacientes com sorologia positiva para vírus da imunodeficiência humana (HIV).
- 5- Pacientes que foram admitidos e encaminhados para internação em menos de vinte e quatro horas da admissão no Hospital-Dia.

Gráfico 1: Algoritmo do tratamento ambulatorial de NF.

* Foi considerado risco para infecção por gram-positivo: infecção relacionada ao cateter, ou mucosite grau III/ IV ou lesões cutâneas de aspecto infeccioso ou colonização por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente.

** Cefepima 2g endovenoso (IV) duas vezes ao dia; *** Teicoplanina 800mg IV uma vez ao dia (primeiro dia), 400mg IV uma vez ao dia (dias restantes); **** Fator estimulante de colônia de granulócitos (GSCF) 300mcg subcutâneo (SC) uma vez ao dia; ***** Levofloxacina 500mg via oral (VO) uma vez ao dia.

Avaliação da Evolução do Tratamento ambulatorial

Os desfechos foram definidos da seguinte maneira:

- 1- Falência do tratamento ambulatorial de primeira linha: Eventos de NF em que foi substituído ou adicionado antibiótico após 72 horas do início do tratamento ou todos os critérios contidos para internação e óbito.
- 2- Internação ou falência do tratamento ambulatorial: Os eventos de NF que foram encaminhados para internação no pronto-socorro ou enfermaria do serviço de hematologia ou outro hospital, após admissão do tratamento ambulatorial.
- 3- Óbito: qualquer evento de NF que foi tratado de forma ambulatorial que evoluiu ao óbito.

Além disso, estudamos a eficiência do uso de levofloxacin oral, chamado de sucesso do tratamento oral com levofloxacin definido como os eventos de NF que preencheram os critérios para o uso de levofloxacin oral e que não apresentaram intercorrências registradas no prontuário até o próximo ciclo quimioterápico.

Avaliação das variáveis clínico-laboratoriais

A maioria dos eventos de NF na admissão sofreu coleta de dois pares de hemocultura de sangue periférico e do cateter venoso central (caso presente) e de eletrólitos. Todos os pacientes com NF colheram hemograma (critério de inclusão) e foram entrevistados de forma ativa pela enfermagem sobre sintomas. As variáveis clínicas e laboratoriais foram obtidas através dos prontuários e pelo sistema informatizado do Laboratório Central do Instituto Central do HCFMUSP.

Procedimento microbiológico

A identificação dos microrganismos em hemoculturas foi realizada no Laboratório de Microbiologia do Instituto Central do HC-FMUSP, através de provas bioquímicas convencionais e por meio do sistema de identificação automatizado Vitek® (laboratório bioMérieux). Hemoculturas periféricas foram coletadas pela equipe de enfermagem, utilizando-se frascos para microrganismos aeróbios e anaeróbios (Bactec 9240). A técnica de identificação dos microrganismos não variou durante o período estudado.

Os critérios para interpretação dos resultados seguiram as recomendações do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) atualizadas. Os cartões usados para detectar sensibilidade dos microrganismos aos ATM no sistema automatizado Vitek® foram: GPS 101 (para Gram-positivos) e o GNS e GNS650 (para Gram-negativos).

Em relação à confecção das categorias dessas variáveis foi baseada pelo estudo original MASCC (KLAustersky et al, 2000), conforme tabela I e II.

Tabela I: Distribuição dos fatores de risco obtidos em anamnese.

Fatores de risco	Categorias
Idade	< 60 anos / ≥ 60 anos
Sexo	Masculino/ Feminino
Diagnóstico	Linfoma de Hodgkin Leucemia Aguda ¹ Leucemia Mielóide Crônica Leucemia Linfóide Crônica Linfoma não Hodgkin ²
Sintomas, exceto febre	Sim/ Não
Dor	Sim/ Não
Anorexia	Sim/ Não
Náusea e/ ou Vômitos	Sim/ Não
Tosse	Sim/ Não
Desidratação	Sim/ Não
Doença Pulmonar prévia	Sim/ Não
Tabagismo	Sim/ Não
Infecção Fúngica Prévia	Sim/ Não

1- Leucemia Aguda: representa os casos de Leucemia Mielóide Aguda, Leucemia Linfóide Aguda, Leucemia Bifenotípica.

2- Linfoma não - Hodgkin: representa os casos de Linfomas não – Hodgkin indolente, agressivo e altamente agressivo.

Tabela II: Distribuição dos fatores de risco obtidos pelos sinais clínicos e laboratoriais.

Fatores de risco	Categorias
Temperatura axilar**	< 39° C/ ≥ 39° C
Frequência Cardíaca*	< 120 b.p.m / ≥ 120 b.p.m.
Frequência Respiratória*	< 24 i.r.m/ ≥ 24 i.r.m
Saturação de Oxigênio	≥95%/ < 95%
Pressão Arterial Sistólica*	≥ 90 mmHg/ < 90mmHg
Pressão Arterial Diastólica	≥ 60 mmHg/ < 60mmHg
Pressão Arterial Média	≥80mmHg/ < 80mmHg
Hemoglobina*	≥8g/dL / < 8g/dL
Contagem de Neutrófilos*	1000 – 100/mm ³ / < 100/mm ³
Contagem de Plaquetas*	≥10.000/mm ³ / < 10.000/mm ³
Uréia	≤40mg/dL / > 40mg/dL
Creatinina	≤ 1,2mg/dL / > 1,2mg/dL
Hemocultura	Negativa/ Positiva
Urocultura	Negativa/ Positiva

*parâmetros semelhantes ao estudo inicial MASCC (KLAustersky et al, 2000).

** KLAustersky e colaboradores utilizaram temperatura oral e não axilar.

Índice MASCC Modificado

Todos os eventos de NF foram classificados pelo índice MASCC modificado. Este índice necessitou ser adaptado, pois se trata de um estudo retrospectivo. Assim, a avaliação do índice MASCC em relação ao critério “sintomas” foi elaborada através dos dados obtidos pela entrevista da enfermagem por anamnese ativa promovida e pelo registro médico no momento do diagnóstico da NF. Assim, foi considerada para a classificação dos sintomas não a intensidade dos sintomas, mas sim a quantidade de sintomas e sinais. Portanto, os sintomas leves foram adaptados para a presença de apenas um sintoma ou sinal registrado. Sintomas moderados adaptados para a presença de dois sintomas ou um sintoma e um sinal relatado. Não houve computação de pontos em relação aos sintomas na presença de três ou mais sintomas ou sinais. A presença de pneumopatia crônica relatada pelo paciente substituiu a presença de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A Tabela III a seguir demonstra as modificações dos parâmetros do índice MASCC.

Tabela III: Variáveis para obtenção do índice MASCC. Adaptações das variáveis para este estudo retrospectivo.

Características originais*	Características Adaptadas	Pontuação¹
Sem sintomas ou sintoma leve ²	Sem sintomas ou um sinal ou um sintoma ²	5
Sintoma Moderado ^{2,3}	Dois Sintomas ou um sintoma e um sinal ^{2,4}	3
PAS < 90 mmHg	PAS < 90 mmHg	5
Ausência de DPOC	Ausência de pneumopatia prévia	4
Ausência de infecção fúngica prévia	Ausência de infecção fúngica prévia ⁵	4
Ausência de desidratação	Ausência de desidratação ⁶	3
Pacientes domiciliar	Pacientes domiciliar	3
Idade menor que 60 anos	Idade menor que 60 anos	2

PAS: Pressão Arterial Sistólica, * Dados obtidos por KLATERSKY et al, 2000.

- 1- Valor máximo da pontuação 26 pontos. Considera-se Baixo risco os eventos de NF com pontuação ≥ 21 e Alto Risco < 21 pontos.
- 2- Só pode ser escolhida uma das duas opções.
- 3- Eventos de NF com sintomas graves não são computados pontos para Sintomas.
- 4- Eventos de NF com mais de dois sintomas ou sinais não são computados pontuação para sintomas ou sinal.
- 5- Ausência de registro de tratamento antifúngico descrito no prontuário.
- 6- Ausência de registro médico e da enfermagem em relação à desidratação.

Análise Estatística

As variáveis clínicas e laboratoriais foram avaliadas de forma univariada em relação aos desfechos.

As análises estatísticas univariadas foram feitas através do teste χ^2 e pelo Teste Exato de *Fischer*. As análises estatísticas das variáveis quantitativas foram realizadas pelo método Kruskal-Wallis e a análise multivariada por regressão logística. Foi considerada diferença estatística, $p < 0,05$.

Elaboramos tabela 2x2 para o cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para os pacientes classificados de baixo risco através do índice MASCC modificado. Assim, o valor preditivo positivo foi calculado com o objetivo de avaliar a taxa de recuperação dos eventos de NF classificados de baixo risco, os quais não apresentaram complicações graves, sendo assim o total de eventos de NF que não sofreram internação e óbito. O valor preditivo negativo foi definido como a taxa de eventos de NF classificados como alto risco através do índice MASCC modificado que desenvolveram complicações sérias, sendo estas o total de episódios que sofreram internação ou óbito. O modelo deste cálculo é semelhante à de vários artigos^{2,10}.

RESULTADOS

Resultados Gerais

Foram avaliados 188 prontuários de pacientes hematológicos tratados no Hospital Dia SH-HCFMUSP no período de cinco anos (Julho de 2001 a Julho de 2006). Foram excluídos 62 pacientes por apresentarem critérios de exclusão e/ou por falta de dados suficientes para inclusão. Dentro deste grupo, encontramos seis casos com Anemia Aplástica Grave e quatro casos com sorologia positiva para HIV, o restante apresentava dados insuficientes para inclusão. Assim, avaliamos 126 pacientes contabilizando 178 eventos de NF. Entre os 178 eventos de NF a média de idade foi de 42,9 anos ($\pm 17,5$), sendo 69,3% do sexo masculino. O diagnóstico mais comum encontrado entre os eventos de NF foi o linfoma não - Hodgkin em 96 (53,9%) dos eventos (Tabela IV).

Tabela IV: Distribuição dos 178 eventos NF estudados de acordo com dados obtidos em anamnese.

Características Clínicas	Variáveis	N	%
Idade	< 60 anos	138	77,5%
	≥ 60 anos	40	22,5%
Sexo	Feminino	55	31,9%
	Masculino	123	69,1%
Diagnóstico	Linfoma de Hodgkin	21	11,8%
	Linfoma não Hodgkin	96	53,9%
	Leucemia Aguda	42	23,6%
	Leucemia Mielóide	12	6,7%
	Crônica	7	3,9%
Sintomas, exceto febre	Sim	123	69,1%
	Não	55	30,9%
Dor	Sim	86	48,3%
	Não	92	51,7%
Anorexia	Sim	39	21,9%
	Não	139	78,1%
Náusea e/ ou Vômitos	Sim	20	11,2%
	Não	158	88,8%
Mucosite	Sim	12	6,7%
	Não	166	93,3%
Tosse	Sim	26	14,3%
	Não	151	85,3%
Desidratação	Sim	9	5,1%
	Não	169	94,9%
Doença Pulmonar prévia	Sim	7	3,9%
	Não	171	96,1%
Tabagismo	Sim	31	17,4%
	Não	147	82,6%
Infecção Fúngica Prévia	Sim	2	1,1%
	Não	174	98,9%

A maior parcela dos eventos de NF apresentou sinais clínicos de estabilidade como: Ausência de taquicardia grave, temperatura inferior a 39°C e ausência de hipotensão (Tabela V). A média de temperatura observada no serviço foi 37,72°C ($\pm 0,9$).

Tabela V: Distribuição dos eventos NF estudados de acordo com dados obtidos no exame físico.

Sinais Clínicos	N	%
Temperatura axilar		
< 39 °C	157	88,2
≥ 39 °C	21	11,8
Frequência Cardíaca		
< 120 bpm	136	76,4
≥ 120 bpm	42	23,6
Frequência Respiratória		
< 24 irm	155	93,9
≥ 24 irm	10	6,1
Saturação de Oxigênio		
≥ 95%	128	83,1
< 95%	26	16,9
Pressão Arterial Sistólica		
≥ 90 mmHg	171	96,1
< 90 mmHg	7	3,9
Pressão Arterial Diastólica		
≥ 60 mmHg	169	94,9
< 60 mmHg	9	5,1

* O total de eventos nestes sinais clínicos não preenche o total de eventos de NF pela ausência de dados nos prontuário.

A maioria dos eventos de NF 72,5% apresentou contagem de neutrófilos superior a 100/mm³. As médias das contagens de neutrófilos e de plaquetas dos casos avaliados foram respectivamente: 267,3/ mm³ (± 283) e 89.296/ mm³ (±94.775) em relação à média da concentração de hemoglobina 9,18g/dL (±1,87). As taxas de alterações agudas da dosagem de uréia e creatinina sérica foram respectivamente 19,5% e 14%. Em relação às hemoculturas e uroculturas colhidas, a taxa de positividade foi respectivamente: 12,8% e 8,3% (Tabela VI).

Tabela VI: Distribuição dos 178 eventos NF estudados de acordo com dados laboratoriais.

Dados Laboratoriais	N	%
Hemoglobina		
≥ 8 g/dL	135	75,8
< 8 g/dL	43	24,2
Contagem de Neutrófilos		
1000-100/mm ³	129	72,5
< 100 /mm ³	49	27,5
Contagem de Plaquetas		
≥ 10.000 /mm ³	163	91,6
< 10.000 /mm ³	15	8,4
Uréia		
≤ 40 mg/dL	130	79,3
> 40 mg/dL	34	20,7
Creatinina		
$\leq 1,2$ mg/dL	151	91,5
$> 1,2$ mg/dL	14	8,5
Hemocultura		
Negativa	130	87,3
Positiva	19	12,8
Urocultura		
Negativa	66	91,7
Positiva	6	8,3

* Em relação à hemocultura e urocultura a taxa de exames não realizados foi respectivamente: 16% e 60% do total de eventos de NF.

Avaliação dos desfechos

A Falência do tratamento ambulatorial de primeira linha foi de 36,5%, a taxa de internação foi de 20,7% e óbito 6,2% no total de 178 eventos NF estudados. O sucesso do tratamento oral com levofloxacin foi de 99% dentre os 96 eventos de NF tratados com levofloxacin. (Gráfico II).

Gráfico II: Demonstração dos desfechos dos tratamentos ambulatoriais.

*Sucesso com cefepima: eventos tratados com cefepima exclusivamente.

**Sucesso do tratamento ambulatorial: eventos de NF que apresentaram falência do tratamento ambulatorial de primeira linha, mas que foi obtido sucesso ambulatorial com outros antibióticos.

Em relação ao tratamento de primeira linha, nove eventos foram inicialmente tratados com a associação de teicoplanina, devido ao risco de infecção por gram-positivo. Nestes pacientes houve uma falência do tratamento ambulatorial. Não houve internação e óbito.

Agentes isolados e perfil de sensibilidade ao cefepima

Em relação aos agentes isolados nas hemoculturas, antes da administração de antibióticos, foram evidenciados os seguintes agentes microbianos: Eschericia coli 7/19 (37%) e um episódio para cada patógeno: Klebsiella pneumoniae, Haemophilus aphrophilus, Haemophilus influenzae, Micrococcus sp, Enterobacter cloacae, Shigomonas paucimobilis, Rhodotorola sp, Streptococcus pneumoniae, Fusobacterium varium, Candida albicans, Candida parapsilosis e Candida tropicalis.

Nos casos em que foi testada a sensibilidade ao cefepima, 100% eram sensíveis a esta droga: Eschericia coli, Enterobacter cloacae e Klebsiella pneumoniae.

Em relação à urocultura, seis casos foi possível isolar o agente microbiano, sendo cinco eventos (83%) Eschericia coli e um caso de Morganella morganii. Nos cinco casos em que houve isolamento da bactéria Eschericia coli, 100% eram sensíveis ao cefepima.

Análise das variáveis clínico-laboratoriais em relação à Falência do tratamento de primeira linha (FTPL)

Em 65 eventos de NF foi constatada falência do tratamento de primeira linha. Isto representa 36,5% do total de eventos. A análise univariada das variáveis clínico-laboratoriais demonstrou diferença estatística para os seguintes fatores de risco: Idade < 60 anos, diagnóstico de leucemia aguda (tabela VII) e disfunção renal com uréia > 40mg/dL e creatinina > 1,2mg/dL (tabela VIII).

Não foi constatada diferença estatística em relação aos sinais vitais e antecedentes mórbidos em relação à falência do tratamento de primeira linha, conforme estão demonstrados na Tabela IX.

Após análise multivariada com regressão logística, foi constatada que os dois únicos fatores de risco para FTPL foram idade < 60 anos e dosagem de creatinina sérica superior a 1,2mg/dL, conforme demonstrado na Tabela X.

Tabela VII: Análise univariada das características clínicas dos 65 eventos de NF em relação à falência do tratamento de primeira linha (FTPL).

Características	N° total casos	FTPL N (%)	RP	IC _{95%}	p
Idade					
< 60	138	56 (40,6)	2,11	1,71– 2,51	0,04
≥ 60	40	9 (22,5)			
Sexo					
Masculino	123	49 (39,8)	-		
Feminino	55	16 (29,1)	0,62	0,31 – 1,23	0,171
Diagnóstico*					
LNH	96	29 (30,2)	0,55	0,30 - 1,02	0,060
LH	21	8 (38,1)	1,08	0,42 - 2,76	0,873
LA	42	23 (54,8)	2,71	1,33 - 5,50	0,006
LMC	12	2 (16,7)	0,33	0,07 - 1,54	0,158
LLC	7	3 (42,9)	1,32	0,29 - 6,08	0,723
Sintomas, exceto febre					
Não	55	16 (29,1)	-		
Sim	123	49 (39,8)	1,61	0,81 – 3,20	0,171
Dor					
Não	92	31 (33,7)	-		
Sim	86	34 (39,5)	1,29	0,70 – 2,37	0,419
Anorexia					
Não	139	50 (36,0)	-		
Sim	39	15 (38,5)	1,11	0,53 – 2,31	0,775
Náuseas e/ou vômitos					
Não	158	56 (35,4)	-		
Sim	20	9 (45,0)	1,49	0,58 – 3,81	0,405
Mucosite					
Não	166	61 (36,8)	-		
Sim	12	4 (33,3)	0,86	0,25 – 2,98	0,813
Tosse					
Não	152	52 (34,2)	-		
Sim	26	13 (50,0)	1,92	0,83 – 4,45	0,126

* cada diagnóstico avaliado individualmente

LNH: Linfoma não - Hodgkin; LH: Linfoma de Hodgkin; LA: Leucemias Agudas; LMC:

Leucemia Mielóide Crônica; LLC: Leucemia Linfóide Crônica.

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Tabela VIII: Análise univariada das características laboratoriais dos 65 eventos de NF com falência do tratamento de primeira linha (FTPL).

Características	Nº total casos	FTPL N (%)	RP	IC _{95%}	p
Hemoglobina					
≥ 8 g/dL	135	46 (34,1)	-		
< 8 g/dL	43	19 (44,2)	1,53	0,76 – 3,08	0,232
Contagem de Neutrófilos					
1000-100/mm ³	129	42 (32,6)	-		
< 100/mm ³	49	23 (46,9)	1,83	1,49 – 2,17	0,07
Contagem de Plaquetas					
≥ 10.000/mm ³	163	57 (35,0)	-		
< 10.000/mm ³	15	8 (53,3)	2,13	0,73 – 6,16	0,165
Uréia					
≤ 40 mg/dL	130	43 (33,1)	-		
> 40 mg/dL	34	18 (52,9)	2,28	1,06 – 4,90	0,035
Creatinina					
≤ 1,2 mg/dL	151	51 (33,8)	-		
> 1,2 mg/dL	14	10 (71,4)	4,90	1,47 – 16,40	0,010

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança

Na análise das médias da contagem absoluta de neutrófilos não foi evidenciada diferença estatística em relação à falência do tratamento de primeira linha versus sucesso o tratamento de primeira linha, respectivamente: 223/mm³ (±263) x 296 /mm³ (±292), p= 0,086.

Tabela IX: Análise univariada dos antecedentes mórbidos e sinais clínicos dos 65 eventos de NF com falência do tratamento de primeira linha (FTPL).

Características	N° total casos	FTPL N (%)	RP	IC _{95%}	p
Desidratação					
Não	169	59 (34,9)	-		
Sim	9	6 (66,7)	3,73	0,90 – 15,45	0,070
Pneumopatia prévia					
Não	171	63 (36,8)	-		
Sim	7	2 (28,6)	0,69	0,13 – 3,64	0,658
Tabagismo					
Não	147	54 (36,7)	-		
Sim	31	11 (35,5)	0,95	0,42 – 2,13	0,895
Temperatura axilar					
< 39 °C	157	56 (35,7)	-		
≥ 39 °C	21	9 (42,9)	1,35	0,54 – 3,41	0,522
Frequência Cardíaca					
< 120 bpm	136	47 (34,6)	-		
≥ 120 bpm	42	18 (42,9)	1,42	0,70 – 2,88	0,330
Frequência Respiratória					
< 24 irm	155	58 (37,4)	-		
≥ 24 irm	10	4 (40,0)	1,11	0,30 - 4,12	0,870
Saturação de Oxigênio					
≥ 95%	128	48 (37,5)	-		
< 95%	26	10 (38,5)	1,04	0,44 – 2,48	0,927
Pressão Arterial Sistólica					
≥ 90 mmHg	170	62 (36,5)	-		
< 90 mmHg	7	3 (42,9)	1,31	0,28 – 6,03	0,732
Pressão Arterial Diastólica					
≥ 60 mmHg	168	60 (35,7)	-		
< 60 mmHg	9	5 (55,6)	2,25	0,58 – 8,70	0,240

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Tabela X: Análise multivariada de todos os parâmetros relacionados aos 65 eventos de NF com falência do tratamento de primeira linha (FTPL).

Características	RP	IC _{95%}	p
Idade			
< 60	2,11	1,71– 2,51	0,002
≥ 60	-		
Creatinina			
≤ 1,2 mg/dL	-		
> 1,2 mg/dL	7,45	1,81 – 30,71	0,005

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Análise das variáveis clínico-laboratoriais em relação à Internação

No total de 178 eventos de NF estudados, constatamos 37 (20,7%) internações na vigência do tratamento ambulatorial da NF. Em relação à análise univariada dos fatores clínico-laboratoriais, constatamos como fator de risco para internação os seguintes aspectos: Não apresentar diagnóstico de linfoma não - Hodgkin (LNH), apresentar diagnóstico de leucemia aguda (LA), presença de sintomas, exceto febre, como: presença anorexia, presença de náuseas e/ou vômitos (Tabela XI), dosagem sérica de uréia > 40mg/dL e dosagem sérica de creatinina > 1,2mg/dL (Tabela XII). Não foram constatadas diferenças em relação à internação e aos antecedentes mórbidos como também, aos sinais clínicos dos eventos de NF (Tabela XIII).

Na análise multivariada, após regressão logística, foi possível identificar três fatores de risco para internação, são eles: Ausência do diagnóstico de LNH, histórico de tabagismo e dosagem de creatinina sérica superior a 1,2mg/dL (Tabela XIV).

Tabela XI: Análise univariada das características clínicas dos 37 eventos de NF que necessitaram de internação.

Características	N° total casos	Internação N (%)	RP	IC _{95%}	p
Idade					
< 60	138	32 (23,2)	-		
≥ 60	40	5 (12,5)	0,47	0,17 – 1,31	0,149
Sexo					
Masculino	123	24 (19,5)	-		
Feminino	55	13 (23,6)	1,28	0,59 – 2,74	0,532
Diagnóstico*					
LNH	96	14 (14,6)	0,44	0,21 - 0,92	0,030
LH	21	4 (19,1)	0,88	0,28 - 2,81	0,834
LA	42	15 (35,7)	2,88	1,32 - 6,27	0,008
LMC	12	3 (25,0)	1,29	0,33 - 5,04	0,710
LLC	7	1 (14,3)	0,63	0,07 - 5,36	0,668
Sintomas, exceto febre					
Não	55	6 (10,9)	-		
Sim	123	31 (25,2)	2,75	1,07 – 7,05	0,035
Dor					
Não	92	15 (16,3)	-		
Sim	86	22 (25,6)	1,76	0,85 – 3,68	0,130
Anorexia					
Não	139	24 (17,3)	-		
Sim	39	13 (33,3)	2,40	1,08 – 5,32	0,032
Náuseas e/ou vômitos					
Não	158	29 (18,4)	-		
Sim	20	8 (40,0)	2,97	1,11 – 7,91	0,030
Mucosite					
Não	166	34 (20,5)	-		
Sim	12	3 (25,0)	1,29	0,33 – 5,04	0,710
Tosse					
Não	152	30 (19,7)	-		
Sim	26	7 (26,9)	1,50	0,58 – 3,89	0,406

* cada diagnóstico avaliado individualmente

LNH: Linfoma não - Hodgkin; LH: Linfoma de Hodgkin; LA: Leucemias Agudas; LMC:

Leucemia Mielóide Crônica; LLC: Leucemia Linfóide Crônica.

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Tabela XII: Análise univariada das características laboratoriais dos 37 eventos de NF que necessitaram de internação.

Características	Nº total casos	Internação N (%)	RP	IC _{95%}	p
Hemoglobina					
≥ 8 g/dL	135	27 (20,0)	-		
< 8 g/dL	43	10 (23,3)	1,21	0,53 – 2,76	0,647
Contagem de Neutrófilos					
1000-100/mm ³	89	26(20,2)			
< 100/mm ³	89	12(24,2)	1,28	0,88 – 1,68	0,528
Contagem de Plaquetas					
≥ 10.000/mm ³	163	26(20,2)			
< 10.000/mm ³	15	12(2,2)	1,28	0,88 – 1,68	0,528
Uréia					
≤ 40 mg/dL	130	22 (16,9)	-		
> 40 mg/dL	34	13 (38,2)	3,04	1,33 – 6,97	0,009
Creatinina					
≤ 1,2 mg/dL	151	26 (17,2)	-		
> 1,2 mg/dL	14	9 (64,3)	8,65	2,68 – 27,94	<0,001

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Na análise das médias da contagem absoluta de neutrófilos não foi evidenciada diferença estatística em relação à falência do tratamento ambulatorial versus sucesso no tratamento ambulatorial, respectivamente: 226/mm³ (±265) x 281 /mm³ (±287), p= 0,272.

Tabela XIII: Análise univariada dos antecedentes mórbidos e sinais clínicos dos 37 eventos de NF que necessitaram de internação

Características	N° total casos	Internação N (%)	RR	IC _{95%}	p
Desidratação					
Não	169	34 (20,1)	-		
Sim	9	3 (33,3)	1,99	0,47 – 8,35	0,349
Pneumopatia prévia					
Não	171	36 (21,1)	-		
Sim	7	1 (14,3)	0,63	0,07 – 5,36	0,668
Tabagismo					
Não	147	27 (18,4)	-		
Sim	31	10 (32,3)	2,12	0,89 – 5,01	0,088
Temperatura axilar					
< 39 °C	157	34 (21,7)	-		
≥ 39 °C	21	3 (14,3)	0,60	0,17 – 2,17	0,438
Frequência Cardíaca					
< 120 bpm	136	28 (20,6)	-		
≥ 120 bpm	42	9 (21,4)	1,05	0,45 – 2,45	0,907
Frequência Respiratória					
< 24 irm	155	35 (22,6)	-		
≥ 24 irm	10	1 (10,0)	0,38	0,05 - 3,11	0,368
Saturação de Oxigênio					
≥ 95%	128	26 (20,3)	-		
< 95%	26	9 (34,6)	2,08	0,83 – 5,19	0,118
Pressão Arterial Sistólica					
≥ 90 mmHg	170	34 (20,0)	-		
< 90 mmHg	7	3 (42,9)	3,00	0,64 – 14,04	0,163
Pressão Arterial Diastólica					
≥ 60 mmHg	168	33 (19,6)	-		
< 60 mmHg	9	4 (44,4)	3,27	0,83 – 12,86	0,090

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Tabela XIV: Análise multivariada dos 37 eventos de NF que necessitaram de internação.

Características	RP	IC _{95%}	p
Diagnóstico			
Ausência de LNH	2,42	2,04 - 2,80	0,011
Tabagismo			
Não	-		
Sim	3,14	1,14 - 8,66	0,027
Creatinina			
≤ 1,2 mg/dL	-		
> 1,2 mg/dL	7,97	2,19 - 28,95	0,002

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Análise das variáveis clínico-laboratoriais em relação ao óbito

Foi constatado óbito em 11 eventos de NF, representando 6,2% dos eventos de NF. Na análise univariada dos fatores de risco para óbito foi possível detectar diferença estatística em cinco fatores: Presença de sintoma, exceto febre, presença de dor (Tabela XV), saturação de oxigênio menor que 95% (Tabela XVI), dosagem sérica de uréia e creatinina maior que 40 mg/dL e 1,2mg/dL (Tabela XVII), respectivamente. Após análise multivariada constatamos que o único fator de risco para o óbito foi a saturação de oxigênio menor que 95% (Tabela XVIII).

Tabela XV: Análise univariada das características clínicas dos 11 eventos de NF que evoluíram ao óbito.

Características	Nº total casos	Óbito N (%)	RP	IC _{95%}	p
Idade					
< 60	138	7 (5,1)	-		
≥ 60	40	4 (10,0)	2,08	0,58 - 7,50	0,263
Sexo					
Masculino	123	8 (6,5)	-		
Feminino	55	3 (5,5)	0,83	0,21 - 3,25	0,788
Diagnóstico					
LNH	96	6 (6,3)	1,03	0,30 - 3,50	0,966
LH	21	1 (4,8)	0,74	0,09 - 6,05	0,775
LA	42	2 (4,8)	0,71	0,15 - 3,40	0,664
LMC	12	1 (8,3)	1,42	0,17 - 12,11	0,750
LLC	7	1 (14,3)	2,68	0,29 - 24,49	0,382
Sintomas, exceto febre					
Não	55	0 (0,0)	-		
Sim	123	11 (8,9)			
Dor					
Não	92	2 (2,2)	-		
Sim	86	9 (10,5)	5,26	1,10 - 25,08	0,037
Anorexia					
Não	139	7 (5,0)	-		
Sim	39	4 (10,3)	2,16	0,60 - 7,78	0,241
Náuseas e/ou vômitos					
Não	158	8 (5,1)	-		
Sim	20	3 (15,0)	3,31	0,80 - 13,67	0,098
Mucosite					
Não	166	9 (5,4)	-		
Sim	12	2 (16,7)	3,49	0,66 - 18,35	0,140
Tosse					
Não	152	9 (5,9)	-		
Sim	26	2 (7,7)	1,32	0,27 - 6,51	0,730

* cada diagnóstico avaliado individualmente

LNH: Linfoma não - Hodgkin; LH: Linfoma de Hodgkin; LA: Leucemias Agudas; LMC:

Leucemia Mielóide Crônica; LLC: Leucemia Linfóide Crônica.

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Tabela XVI: Análise univariada dos antecedentes mórbidos e sinais clínicos dos 11 eventos de NF que evoluíram ao óbito

Características	Nº total casos	Óbito N (%)	RP	IC _{95%}	p
Desidratação					
Não	169	9 (5,3)	-		
Sim	9	2 (22,2)	5,08	0,92 - 28,05	0,062
Pneumopatia prévia					
Não	171	10 (5,9)	-		
Sim	7	1 (14,3)	2,68	0,29 - 24,49	0,382
Tabagismo					
Não	147	8 (5,4)	-		
Sim	31	3 (9,7)	1,86	0,46 - 7,46	0,380
Temperatura axilar					
< 39 °C	157	9 (5,7)	-		
≥ 39 °C	21	2 (9,5)	1,73	0,35 - 8,62	0,503
Frequência Cardíaca					
< 120 bpm	136	9 (6,6)	-		
≥ 120 bpm	42	2 (4,8)	0,71	0,15 - 3,40	0,664
Frequência Respiratória					
< 24 irm	155	10 (6,5)	-		
≥ 24 irm	10	1 (10,0)	1,61	0,19 - 14,01	0,666
Saturação de Oxigênio					
≥ 95%	128	5 (3,9)	-		
< 95%	26	5 (19,2)	5,86	1,56 - 22,00	0,009
Pressão Arterial Sistólica					
≥ 90 mmHg	170	10 (5,9)	-		
< 90 mmHg	7	1 (14,3)	2,67	0,29 - 24,34	0,385
Pressão Arterial Diastólica					
≥ 60 mmHg	168	9 (5,4)	-		
< 60 mmHg	9	2 (22,2)	5,05	0,91 - 27,88	0,063

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Tabela XVII: Análise univariada das variáveis laboratoriais dos 11 eventos de NF que evoluíram ao óbito

Características	Nº total casos	Óbito N (%)	RP	IC _{95%}	p
Hemoglobina					
≥ 8 g/dL	135	9 (6,7)	-		
< 8 g/dL	43	2 (4,7)	0,71	0,15 - 3,40	0,664
Contagem de Neutrófilos					
1000-100/mm ³	89	7(5,4)			
< 100/mm ³	89	4(8,2)	1,55	0,89 – 2,19	0,498
Contagem de Plaquetas					
≥ 10.000/mm ³	163	10 (6,1)	-		
< 10.000/mm ³	15	1 (6,7)	1,09	0,13 -9,17	0,935
Uréia					
≤ 40 mg/dL	130	6 (4,6)	-		
> 40 mg/dL	34	5 (14,7)	3,56	1,02 - 12,48	0,047
Creatinina					
≤ 1,2 mg/dL	151	8 (5,3)	-		
> 1,2 mg/dL	14	3 (21,4)	4,88	1,13 - 21,03	0,034

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Na análise das médias da contagem absoluta de neutrófilos não foi evidenciada diferença estatística em relação ao óbito comparado aos pacientes que sobreviveram, respectivamente: 209/mm³ (±262) x 273 /mm³ (±285), p= 0,405.

Tabela XVIII: Análise multivariada dos eventos de NF que evoluíram ao óbito.

Características	RP	IC _{95%}	P
Saturação de Oxigênio			
≥ 95%	-		
< 95%	5,82	1,50 - 22,56	0,011

RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Análise dos eventos de NF em relação ao MASCC modificado

Avaliamos, retrospectivamente, o índice de risco MASCC modificado em todos os eventos de NF (178 casos). Assim, 165 (92,7%) casos foram classificados como baixo risco. Os desfechos e a classificação MASCC modificado encontram-se ilustrados no gráfico III. Foi encontrada diferença estatística entre o grupo de baixo e alto risco em relação à taxa de internação e óbito (Tabela XIX).

Gráfico III: Distribuição dos eventos de neutropenia febril classificados pelo índice MASCC modificado em relação aos desfechos.

Em relação à média da pontuação do índice MASCC modificado comparada aos desfechos óbito e internação houve diferença estatística significativa (Tabela XX).

Foi possível notar que a maior taxa de óbito encontra-se na pontuação do índice MASCC adaptado entre 18 e 19 pontos, 100% e 37,8%.

Tabela XIX: Distribuição dos casos de NF em relação aos grupos de risco MASCC adaptado e aos desfechos estudados.

Evolução	Baixo risco (N=165)	Alto Risco (N=13)	p*
Falência do tratamento de primeira linha	58 (35,2%)	7 (53,8%)	0,232
Internação	30 (18,2%)	7 (53,8%)	0,006
Óbito	7 (4,2%)	4 (30,8%)	0,004

* teste exato de Fisher

Tabela XX: Distribuição das médias do índice MASCC comparada às evoluções do tratamento da NF.

Evoluções	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p*
Tratamento de 1ª linha							
Eficiente	113	24,4	2,3	16	26	26	0,567
Falência	65	24,1	2,5	18	26	26	
Tratamento ambulatorial							
Eficiente	141	24,5	2,2	16	26	26	0,038
Falência	37	23,5	2,8	18	24	26	
Óbito							
Não	167	24,4	2,2	16	26	26	0,005
Sim	11	22,2	3,0	18	24	26	

* teste de Kruskal-Wallis

Na análise do índice MASCC modificado para pacientes classificados de baixo-risco para identificação de pacientes que evoluíram sem complicações graves, definidas como ausência de internação e óbito, obtivemos respectivamente os seguintes dados: da sensibilidade 95,7%, especificidade 18,9%, valor preditivo positivo 81,8% e valor preditivo negativo 53,8%.

Tabela XXI: Distribuição dos 178 eventos de neutropenia classificados pelo MASCC em relação às complicações graves.

	MASCC modificado baixo- risco	MASCC modificado alto- risco
Ausência de complicações graves	135	6
Complicações graves	30	7

Análise dos eventos de NF em relação à positividade das hemoculturas.

Houve diferença estatística em relação à positividade das hemoculturas em relação aos desfechos falência do tratamento de primeira linha e internação. Não houve diferença em relação à positividade das hemoculturas em relação ao óbito, conforme se encontra demonstrada na tabela XXII.

Entre os 7 casos de isolamento por *Eschericia coli*, houve falência do tratamento de primeira linha em 4 casos (57,2%), taxa de internação foi 42,8% e óbito 28%.

Tabela XXII: Distribuição dos eventos de NF em relação ao isolamento microbiano no sangue periférico

	HMC Positiva N (%)	RP	IC _{95%}	p
FTPL				
- sim	11 (57,9)	2,68	2,18-3,18	0,04
- não	8 (42,1)			
Interação				
- sim	8 (26,7)	3,57	3,05 – 4,09	0,017
- não	11 (9,2)			
Óbito				
- sim	3 (37,5)	4,68	3,91 – 5,46	0,065
- não	16 (11,3)			

HMC: Hemocultura; RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança.

Em relação à positividade da urocultura sobre a análise dos desfechos, não houve diferença estatística (Tabela XXIII)

Tabela XXIII: Distribuição dos eventos de NF em relação ao isolamento microbiano no sangue periférico

	URO Positiva N (%)	RP	IC _{95%}	p
FTPL				
- sim	2 (8,7)	0,87	0,02 – 1,77	0,628
- não	4 (7,7)			
Interação				
- sim	1 (6,7)	0,74	0,39-1,87	0,634
- não	5 (8,8)			
Óbito				
- sim	-	-	-	0,767
- não	6 (8,7)			

Uro: urocultura; RP: razão das proporções; IC_{95%}: intervalo de confiança

DISCUSSÃO

Definição de Neutropenia Febril no Brasil

Inicialmente, faz-se necessário discutir a definição dos eventos de neutropenia febril. Definimos neutropenia como a contagem absoluta de neutrófilos $\leq 1000/\text{mm}^3$ em pacientes hemato-oncológicos decorrentes de quimioterapia e febre como temperatura axilar $\geq 37,8^\circ\text{C}$ aferida no domicílio ou no Hospital-Dia. As principais referências definem o termo neutropenia como a contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ^{2,7,10,52} ou $< 1000/\text{mm}^3$ com tendência ao nadir conforme o guia de tratamento de neutropenia febril da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas ⁷. Entendemos que se justifica valorizar os episódios com contagem de neutrófilos superior a $500/\text{mm}^3$, pois estudamos um protocolo ambulatorial e, a necessidade de ampliar este conceito deve-se principalmente a segurança dos pacientes diminuindo exposição de risco. Além disso, outro parâmetro importante desta casuística, que justifica esta definição, deve-se aos onze óbitos estudados. Dentro deste grupo três casos apresentaram, no diagnóstico de neutropenia febril, a contagem absoluta de neutrófilos $> 500/\text{mm}^3$.

Em relação à definição de febre, nossos conceitos são distintos aos publicados devido ao método de mensuração da temperatura corporal. No Brasil não temos o hábito de medir a temperatura oral ou timpânica como nas principais referências, as quais definem febre como temperatura oral ou timpânica através de uma única medida superior a $38,3^\circ\text{C}$ ou a duração da temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ por mais de uma hora ^{7,10,52}. No Brasil aferimos a

temperatura axilar, portanto seus parâmetros são inferiores ao oral. Petrilli e colaboradores (2000) utilizaram esta forma de mensuração para analisar crianças brasileiras com neutropenia febril⁵⁶, como Viana e colaboradores ao analisarem adultos brasileiros neutropênicos febris, embora a febre nesta pesquisa tenha sido definida como temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ⁵³. Em concordância com este argumento, não seria correto aferirmos a temperatura oral ou timpânica dentro do Hospital-Dia na admissão do paciente, pois o padrão domiciliar de nossa população é a utilização do termômetro de mercúrio e mensuração da temperatura axilar. As situações nas quais os pacientes admitidos para tratamento relataram febre, mas se encontravam em estado afebril na admissão, merecem ser consideradas, pois na prática clínica tratamos estes pacientes em concordância com Klastersky e colaboradores (2000)⁷ que definiram o evento febre como temperatura oral $> 38^{\circ}\text{C}$ documentada pelo paciente ou pelo grupo da enfermagem ou médico. Isto justifica o porquê da média da temperatura axilar, na admissão, ter sido inferior à definição $37.72^{\circ}\text{C} (\pm 0.9)$. Justifica-se este conceito, pois entre os onze óbitos estudados, quatro episódios de neutropenia febril relataram febre, mas na admissão do tratamento se encontravam em estado afebril. Entretanto, não consideramos neste estudo pacientes que se encontravam neutropênicos e que não apresentaram febre domiciliar ou no Hospital-Dia, mas apresentaram sinais e sintomas de infecção como calafrios, tremores, entre outros.

Protocolo de primeira linha estudado

O protocolo de primeira linha utilizado para o tratamento de neutropenia febril foi prescrito de duas formas: cefepima (monoterapia) ou cefepima e teicoplanina nos casos em que havia risco para infecção por gram-positivo. Esta escolha é uma das opções terapêuticas do guia de tratamento da Sociedade Americana das Doenças Infecciosas ⁷. É importante ressaltar que a posologia do uso do cefepima não foi prescrita conforme o padrão preconizado definido como 2g a cada 12 horas e sim, as duas administrações diárias foram realizadas de acordo com o horário de funcionamento do nosso serviço entre 8h00 e 16h00.

O uso de teicoplanina para os pacientes com neutropenia febril e risco de infecção por gram-positivos foi a alternativa escolhida para os pacientes com este risco de infecção, pois o uso da vancomicina seria proibitivo pelo horário de funcionamento do serviço. Embora os Estados Unidos da América não tenham autorizado o uso desta droga, é uma alternativa em substituição ao uso de vancomicina ^{57,58}. Além disso, a facilidade posológica e a baixa taxa de eventos adversos merecem ser consideradas para a aplicação de teicoplanina em ambiente de ambulatorial considerado hospital-dia⁵⁹.

Estudos com a intenção de comparar a eficiência da teicoplanina e vancomicina em pacientes com neutropenia febril e onco-hematológico demonstraram taxas de sucesso semelhantes^{59,60}. É importante, novamente, ressaltar que nestes estudos os pacientes com neutropenia febril encontravam-se internados e o uso tanto da teicoplanina quanto da

vancomicina não foi de primeira-linha e sim após febre persistente, além disso, a combinação vancomicina e anfotericina B mostrou maior nefrotoxicidade comparada à combinação teicoplanina e anfotericina B⁵⁹.

O uso do fator estimulante de colônia de granulócitos nos eventos de neutropenia febril estudados é questionado, uma vez que o guia de tratamento de neutropenia febril norte-americano não recomenda o uso desta droga, pois não reduz a mortalidade ⁷. Entendemos que a utilização desta droga é importante, pois reduz o tempo de neutropenia⁷ e com a redução da neutropenia há diminuição do risco de infecção ¹⁵. Outrossim, a utilização de protocolos quimioterápicos amplamente utilizados nos pacientes com linfoma não - Hodgkin e leucemia mieloide aguda como: ciclofosfamida-adriamicina-vincristina-prednisona (CHOP), ou Rituximabe associado ao CHOP ⁶¹, Ifosfamida-etoposide-citarabina ⁶² e Citarabina em altas doses apresentam risco de neutropenia febril superior ou igual a 20% o que justifica profilaxia primária com fator estimulante de colônia de granulócitos pelas recomendações americanas¹ e européias⁶³. Entendemos que o uso de fator estimulante de colônia de granulócitos deve ser utilizado tanto como profilaxia para neutropenia febril quanto para tratamento, embora nosso estudo não responda a este questionamento porque não houve comparações. Outro argumento a favor dessa afirmação deve-se a recente meta-análise publicada por Kuderer e colaboradores (2007) concluindo que o uso profilático desta droga reduz o risco de neutropenia febril, como também a mortalidade precoce relacionada à infecção⁶⁴. Nos principais estudos que analisaram pacientes onco-hematológicos com neutropenia

febril com objetivo de alta precoce e seguimento ambulatorial, não foi prescrito o fator estimulante de granulócitos como rotina. Cherif e colaboradores 2006 utilizaram em 31,5% dos episódios de neutropenia febril incluindo pacientes com doença de base: Leucemia Mielóide Aguda, Leucemia Linfóide Aguda, Síndrome Mielodisplásica e pacientes com Linfoma não - Hodgkin os quais foram tratados CHOP a cada 14 dias¹⁰. Girmenia e colaboradores (2007) não relataram o uso dessa droga⁵².

É importante discutir o uso de drogas endovenosas e não oral para o tratamento da neutropenia febril. Poucos são os estudos que utilizam drogas endovenosas de forma ambulatorial. Petrilli e colaboradores (2000) publicaram estudo randomizado comparando uso de ceftriaxone endovenoso (dose única diária) e ciprofloxacina oral em crianças brasileiras com tumores sólidos ou doenças onco-hematológicas⁵⁶. Embora não tenhamos feito estas comparações, entendemos que as vantagens do uso de uma droga endovenosa é a certeza de que a droga prescrita foi de fato utilizada. Por outro lado, o uso de cateteres, como de punções venosas periféricas, aumenta o risco de infecção.

O uso de quinolona oral como alternativa de finalização do tratamento da neutropenia febril nos pacientes que evoluíram afebril, com melhora clínica e com contagem absoluta de neutrófilos superior a $500/\text{mm}^3$, é amplamente utilizado em vários estudos com ciprofloxacina^{9,10,66} e moxifloxacina⁶⁷.

Avaliação do isolamento microbiano

Nosso estudo evidenciou incidência de hemoculturas positivas em 12,7% dos eventos de neutropenia febril. As taxas da literatura variam de forma importante entre 12 a 44% nos casos onco-hematológicos conforme tabela XXIV, abaixo.

Tabela XXIV: Distribuição das referências bibliográficas em relação à taxa de hemocultura positiva

Fonte	Eventos NF (N)	Casos Hematológicos (%)	Média Idade (anos)	Taxa HMC (+) %
Feld et al ⁶⁸	471	90%	48	13%
Girmenia et al ⁵²	90	90%	53,5	12%
Klastersky et al ⁶⁹	2142	57%	54	23,3%
Klastersky et al ²	756	16%	52	27%

HMC (+): hemocultura positiva

Embora não tenha sido possível coletar hemocultura em todos os casos, sendo assim estudados 149 eventos, entendemos que a taxa de positividade foi aceitável, uma vez que nas referências citadas na tabela XXIV os pacientes estudados encontravam-se internados por pelo menos 48 horas, facilitando a possibilidade de coletar hemocultura na vigência de quadros de bacteremia.

Diferente do que é descrito como tendência atual na literatura científica, evidenciamos maior taxa de bactérias isoladas gram-negativas. Wisplinghoff e colaboradores (2003) descreveram que a proporção de cocos gram-positivos aumentou de 62% em 1995 para 76% em 2000 em pacientes internados, comparados com a diminuição de bacilos gram-negativos de

22% para 15% ²⁴. A diferença obtida, no nosso estudo, com predomínio das bactérias gram-negativas pode ser explicada porque nossos pacientes não se encontravam em regime de internação hospitalar, portanto não estavam expostos as bactérias nosocomiais e também porque não receberam quinolona profilática, considerada risco para o aumento da incidência de bactérias gram-positivas ²⁵. Concordando com esta teoria, Klatersky e colaboradores (2007) avaliando 2.142 episódios de neutropenia febril notaram baixa incidência de bacteremia por gram-negativos quando era realizada profilaxia com quinolona comparada aos casos que não faziam profilaxia com esta classe de drogas, 25% versus 52%, respectivamente⁶⁹.

A bactéria isolada mais freqüente foi Eschericia coli em 7 eventos totalizando 37% dos eventos com hemocultura positiva. Em todos estes casos foi evidenciado em 100% sensibilidade ao cefepima. Entretanto, a taxa de falência ao tratamento de primeira linha encontrada nestes casos foi de quatro casos (57,2%), a taxa de internação foi 42,8% e óbito 28%. Interpretamos esta análise, pois a evidência de bacteremia documentada no paciente neutropênico febril aumenta risco para complicações sérias mesmo que a bactéria isolada seja sensível à droga utilizada. Embora não evidenciemos, neste estudo, que a bacteremia documentada esteja relacionada ao aumento da mortalidade, estudos recentes demonstram forte associação ^{69,70}. Klastersky e colaboradores (2007) demonstraram significância estatística em 2.142, nos quais os eventos de neutropenia febril associada à bacteremia documentada apresentam 10% de mortalidade comparada a 3% dos casos que não possuem este risco ⁶⁹.

Avaliação dos desfechos

Obtivemos taxa de sucesso ao tratamento de primeira linha em 63,5% dos episódios de neutropenia febril. As comparações com outros estudos tornam-se difíceis, pois os esquemas terapêuticos foram diferentes. As variações dos artigos publicados são inúmeras. A maioria dos artigos que utilizou cefepima como droga de primeira linha, administrou esta droga em pacientes, com neutropenia febril, hospitalizados e não de forma ambulatorial^{71,72}. Além disso, as variações em relação à doença neoplásica são diferentes e poucos são os estudos em que os pacientes onco-hematológicos representam a totalidade dos pacientes. Esta consideração deve ser ressaltada, pois a forma agressiva da intensidade de dose nos pacientes onco-hematológicos promove prolongada pancitopenia, diferente, em termos, dos pacientes em tratamento por neoplasias sólidas⁵².

Em estudos desenhados para comparação da monoterapia com cefepima versus terapia combinada com amicacina ou piperacilina-tazobactam com 100% dos pacientes onco-hematológicos e hospitalizados a taxa de sucesso foi respectivamente 32,6%⁷³ e 48,3%⁷⁴. Nossa taxa de sucesso ao tratamento foi superior, provavelmente, devido à estabilidade dos eventos de neutropenia febril analisados para serem tratados de forma ambulatorial.

Embora o espectro de ação do cefepima cubra bactérias gram-negativas incluindo Pseudomonas aeruginosas como também contra algumas bactérias gram-positivas como: Streptococcus viridans e

*Streptococcus pneumoniae*⁷⁵, além de aumentar atividade contra bactérias produtoras de β -lactamases⁷⁶, a meta-análise publicada por Paul e colaboradores em 2006, concluiu que o uso de cefepima para neutropenia febril está associado ao aumento da mortalidade. Entendemos que na nossa população estudada o uso do cefepima foi adequado, pois foram eventos que apresentaram febre domiciliar e estabilidade clínica, diferentes dos estudos incluídos na meta- análise⁷⁷.

Os 96 eventos de neutropenia febril que se encontravam em situação clínica estável para o término do tratamento com levofloxacin por via oral apresentaram taxa de sucesso de 99%. Estudos desenhados com o objetivo de avaliar a segurança da alta precoce, nos pacientes com neutropenia febril de baixo risco para o uso de antibiótico por via oral, apresentaram excelentes taxas de sucesso nesse momento terapêutico, conforme ilustrado na Tabela XXV.

Tabela XXV: Distribuição dos estudos que avaliaram a segurança do uso de antibiótico oral nos pacientes com neutropenia febril de baixo risco que iniciaram tratamento hospitalar.

Referências	N (Casos)	% Casos Hematológicos	% Casos com tratamento ambulatorial	Droga utilizada Via oral	Taxa de sucesso
Chamilos et al ⁶⁷	55	22%	100%	Moxifloxacin	91%
Cherif et al ¹⁰	279	100%	64%	Ciprofloxacin com amoxicilina e clavulanato ou com clindamicina	99%
Girmenia et al ⁵²	90	100%	76%	Cefixime	72%
Klastersky et al ⁹	178	7%	44%	Ciprofloxacin e amoxicilina com clavulanato	96%

Assim, compreendemos que os eventos de neutropenia febril assistidos de forma agressiva nas primeiras 48 horas a 72 horas e que evoluem com sinais de resposta, merecem ser tratados ambulatorialmente com antibióticos via oral diminuindo assim, o risco de infecções nosocomiais se permanecessem internados.

A taxa de internação, ou seja, a falência do tratamento ambulatorial foi de 20,7% dos eventos estudados. Embora os critérios que conduziram os médicos do serviço a decidir internar os pacientes tenham sido os mais variados possíveis e subjetivos, entendemos que o tratamento ambulatorial que consiste na abordagem médica, rápida infusão de antibióticos e avaliação da enfermagem obteve êxito em 79,3% dos casos. Podemos compreender que a equipe multidisciplinar do Hospital-Dia da hematologia foi eficiente, pois apresentamos taxas de eficiências semelhantes aos outros trabalhos científicos que estudaram pacientes onco-hematológicos. Girmenia e colaboradores (2007) atingiram sucesso em 81% dos casos ⁵² e Cherif e colaboradores (2006) 54,5% ¹⁰. Nossos resultados foram parecidos aos de Girmenia e colaboradores⁵², provavelmente, devido à alta incidência de pacientes classificados em baixo-risco e com linfoma não – Hodgkin; Contrário ao estudo de Cherif e colaboradores, cuja maioria dos pacientes foi classificada em alto risco, sendo a maioria dos pacientes portadores de leucemia aguda, cujos protocolos quimioterápicos são mais agressivos, prolongando o tempo de neutropenia associado às outras citopenias ¹⁰.

Embora nosso estudo seja retrospectivo e com protocolos e formas terapêuticas distintas, a nossa taxa de óbito 6,2% foi semelhante aos

estudos que analisaram pacientes onco-hematológicos com neutropenia febril: 4,2% e 7%, respectivamente ^{10,52}.

Recentemente, Viana e colaboradores (2008), visando analisar o índice MASCC na população brasileira, em 53 pacientes com neutropenia febril tratados de forma intra-hospitalar, descreveram taxa de mortalidade de 13,2% entretanto, é importante ressaltar que, 64,2% dos eventos de neutropenia febril apresentavam diagnóstico onco-hematológico ⁵³.

Análise de risco das variáveis clínicas e laboratoriais em relação aos desfechos

Foi observado como fator de risco isolado para falência do tratamento de primeira linha após análise multivariada: idade menor do que 60 anos e dosagem sérica de creatinina maior que 1,2 mg/dL.

Embora Klastersky e colaboradores demonstrassem que pacientes jovens tenham menores riscos para complicações ², interpretamos estes resultados, em relação à idade, de duas formas: Primeiro, a grande maioria dos protocolos quimioterápicos prescritos no Hospital-Dia do nosso serviço fazem um corte em relação à idade de 60 anos. Assim, os protocolos quimioterápicos para pacientes jovens (idade menor do que 60 anos) são mais agressivos tanto para o tratamento de Linfoma não - Hodgkin, como para Leucemias Agudas, principal parcela de pacientes estudados. Portanto, é possível compreender que protocolos com maior intensidade de dose são mais mielotóxicos, aumentando o período de neutropenia, promovendo

maiores riscos de infecções ¹⁵ e outros agentes etiológicos como infecções fúngicas ^{32,33} necessitando de mudança do uso de antimicrobianos. Embora não tenhamos analisado o tempo de neutropenia, um argumento a favor desta teoria ao fato que 100% dos casos em que foi isolado fungo na hemocultura os eventos apresentavam idade inferior a 60 anos. Em segundo plano, é preciso descrever que a falência do tratamento de primeira linha não deve ser considerada uma complicação clínica grave, pois nos estudos em que são avaliados fatores risco para eventos graves, não encontramos este desfechos como uma complicação clínica grave.

A dosagem sérica de creatinina, mesmo discretamente aumentada nos eventos de neutropenia febril, pode ser considerada como um quadro de hipoperfusão tecidual, através da diminuição da taxa da filtração glomerular, predispondo a complicações graves como internação e, portanto aumentando o risco de infecções nosocomiais necessitando mudanças no tratamento de primeira linha.

Klastersky e colaboradores, na publicação do estudo original para identificação dos fatores de proteção para complicações graves da neutropenia febril, identificaram, em análise univariada, que a dosagem sérica de creatinina superior ou igual a 2mg/dL apresentou risco relativo para complicações de 7,56 com intervalo de confiança entre 1,99 a 28,60 ($p= 0,003$) ². Embora após análise multivariada este dado não tenha sido definido como relevante devido ao desenho estatístico do seu estudo.

Nossos resultados, ainda que não possam ser comparáveis ao de Klastersky e colaboradores² devido à população estudada, definições de

desfechos e metodologia diferente, caso considerarmos a internação uma complicação grave chegaremos ao fato que a dosagem sérica de creatinina > 1,2 mg/dL apresentou risco relativo para internação de 7,97 com intervalo de confiança entre 2,19 a 28,95 ($p=0,002$), dados muito parecidos com o estudo original. Por conseguinte, entendemos que para a nossa população de neutropênicos febris a dosagem sérica de creatinina superior a 1,2mg/dL deve ser considerada um fator de risco para falência do tratamento ambulatorial até que se prove o contrário por meio de um novo estudo prospectivo.

Outrossim, evidenciamos que o diagnóstico de linfoma não - Hodgkin é um fator de proteção comparado aos eventos de neutropenia febril com diagnóstico distinto ao linfoma não - Hodgkin. Podemos explicar este fato através da maioria dos casos com linfoma não - Hodgkin os quais se apresentavam como linfoma agressivo, sendo estes tratados com o protocolo contendo: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona (CHOP). Protocolo este que apresenta taxa de neutropenia febril ao redor de 20% ⁶¹ entretanto com curto período de neutropenia, provavelmente, protegendo contra complicações sérias ¹⁵, entre elas a internação.

O tabagismo foi evidenciado como fator de risco independente para a falência do tratamento ambulatorial. Até o momento não encontramos evidências na literatura de um fato semelhante. Todavia no início do desenho deste estudo, optamos por estudar este fator, pois esta análise é retrospectiva e não tínhamos o dado claro de doença pulmonar obstrutiva crônica, definida por Klastersky e colaboradores² como fator isolado para

complicações clínicas graves no tratamento da neutropenia febril. Portanto, optamos por correlacionar doença pulmonar prévia obtida pela entrevista da enfermagem como também o hábito de fumar tabaco, pois sabemos que este fator é a principal causa de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) definida pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenções⁷⁸. Não podemos concluir que os pacientes neutropênicos febris tabagistas estudados apresentavam DPOC, portanto compreendemos que na abordagem inicial da neutropenia febril, pacientes tabagistas necessitam de maior atenção frente à possibilidade de apresentar DPOC e assim terem maior risco para complicações graves.

Evidenciamos que a saturação de oxigênio inferior a 95% mensurada através da oximetria de pulso na admissão do paciente com neutropenia febril foi o único fator isolado para o óbito com risco relativo de 5,82 com intervalo de confiança de 1,50 a 22,56, $p = 0,011$. Embora a oximetria pulso possa não representar a saturação de oxigênio devido à vasoconstrição⁷⁹, anemia (concentração de hemoglobina $< 5\text{g/dL}$) e em outras situações raras⁸⁰. Isto pode justificar que pacientes neutropênicos, com comprometimento pulmonar ou cardíaco, podem apresentar maior risco para óbito. Em concordância sobre a valorização do uso da oximetria de pulso na triagem do serviço de emergência foram demonstradas mudanças significativas no tratamento médico de uma população não neutropênica com infecção⁸¹. Embora seja necessária elaboração de estudos prospectivos para demonstrar que a saturação de oxigênio $< 95\%$ seja um fator de risco

para óbito, os dados sugerem que é importante na avaliação inicial da neutropenia febril o uso da oximetria de pulso.

Utilização do índice MASCC Modificado para avaliação de risco

É importante ressaltar as adaptações do índice MASCC, chamado de MASCC modificado. Inicialmente, uma das intenções deste estudo era a validação do índice MASCC na nossa população de doentes. Contudo para a elaboração da pontuação MASCC seria importante o preenchimento de certos critérios que não seriam obtidos pelo prontuário através da avaliação médica.

Um fator de extrema relevância deve-se ao parâmetro “*Burden of illness*” na pontuação MASCC, entendido como carga da doença, ou melhor, intensidade dos sintomas, havendo assim as variações: Ausência de sintomas ou sintomas leves recebendo a pontuação igual a 5 ou sintomas moderados igual a 3 pontos. Estes fatores de extrema subjetividade são relatados por Klastersky e colaboradores², através de uma escala visual analógica que mede gravidade de sintomas e reserva fisiológica⁸².

Sendo nosso estudo retrospectivo, não seria possível fazer a mesma avaliação, assim optamos por quantificar os sintomas, ao invés de mensurá-los pela sua intensidade. Isto foi possível uma vez que os eventos de neutropenia febril foram avaliados pela equipe da enfermagem do hospital onde há uma lista de sintomas que são perguntados de forma ativa. Portanto, adaptamos a presença de um sintoma como sintoma leve, dois

sintomas como sintoma moderado e três sintomas ou mais como sintoma grave não pontuando o paciente aumentando assim seu risco.

É importante ressaltar que ao nos comunicarmos, através de correio eletrônico, com certos autores que utilizaram o índice MASCC como, por exemplo, Honar Cherif, este nos respondeu que o critério que conceitua sintoma leve de moderado não é bem definido por Klastersky e no seu estudo foram considerados como sintomas leves: sudorese, cefaléia, fadiga e vertigem. Qualquer outro sintoma foi considerado de moderado a grave⁸³ (carta anexa).

Outro fator relevante sobre a dificuldade da definição sobre a classificação dos sintomas é descrito por Baskaran e colaboradores⁸⁴, da seguinte maneira com a tentativa de melhor definição:

- Sintomas leves: Sintomas relacionados a menos de dois órgãos e que não requerer intervenção.

- Sintomas moderados: Sintomas envolvendo dois ou mais órgãos ou menos de dois órgãos com necessidade de intervenção terapêutica.

- Sintomas graves: Sintomas que envolvem qualquer quantidade de órgãos causando sintomas sistêmicos, ou com alteração do estado mental, hipotensão, ou qualquer outro sinal definido como grave pelo investigador⁸⁴.

Portanto, compreendemos que alguns dos estudos que aplicam o índice MASCC de risco apresentam definições diferentes em relação ao aspecto intensidade dos sintomas. Nossa pesquisa está contida no conjunto das análises que define este parâmetro de forma diferente.

Como citado anteriormente também foi adaptada a presença de DPOC para a presença de doença pulmonar prévia, através da entrevista da enfermagem.

As evoluções consideradas graves no tratamento de neutropenia febril são bem definidas por Klastersky e colaboradores no seu estudo original². Nossos desfechos foram distintos sendo: Falência ao tratamento de primeira linha, falência do tratamento ambulatorial e óbito. Entendemos que, como já discutido anteriormente, a falência do tratamento de primeira linha não deve ser considerada uma complicação grave, diferente da internação e do óbito.

A grande maioria dos eventos de neutropenia febril tratada, ambulatorialmente, foi classificada como baixo risco pelo índice MASCC modificado 165 (92,3%). Isto pode ser justificado devido à prevalência de estabilidade clínica dos eventos estudados, por outro lado 13 (7,7%) dos eventos foram classificados como alto risco, sendo atualmente não aceita esta forma de tratamento ambulatorial. Podemos justificar o tratamento ambulatorial nestes pacientes, pois se trata de um estudo retrospectivo cuja implementação da avaliação de risco MASCC não existia até então.

Mesmo com todas estas adaptações e variações para a aplicação do índice MASCC modificado foi possível notar forte associação dos eventos classificados em alto risco para internação e óbito, através do teste estatístico exato de Fisher. Ressaltamos também que houve diferença entre as médias de pontuação do índice MASCC modificado, sendo assim os eventos de neutropenia febril que internaram e que evoluíram ao óbito tiveram pontuações menores.

A Tabela XXVI ilustra as taxas de mortalidade dos pacientes com neutropenia febril classificados pelo índice MASCC de risco. Nossos resultados foram, em termos, semelhantes em relação à mortalidade. Nossos eventos de neutropenia febril classificados de baixo-risco e alto-risco obtiveram taxa de mortalidade, respectivamente: 4,2% e 30,8%.

Tabela XXVI: Distribuição das características dos artigos publicados que estudaram neutropênicos febris em relação ao índice MASCC e mortalidade.

Referências	Eventos de NF (N)	Casos hematológicos	Média das Idades (anos)	Mortalidade MASCC baixo-risco	Mortalidade MASCC Alto-risco
Klastersky ² et al	756	16%	52	6%	39%
Cherif et al ¹⁰	105	100%	57	2%	5,2%
Girmenia et al ⁵²	90	100%	53,5%	3%	40%
Viana et al ⁵³	53	64,2%	-	0	21,8%
Baskaran et al ⁸⁴	116	100%	40	7%	29%

Novos marcadores de risco na evolução da neutropenia febril

Recentemente outros marcadores de risco para NF estiveram em estudo. A procalcitonina é um marcador amplamente estudado. Von Lilienfeld-Toal e colaboradores elaboraram estudo prospectivo com 35 pacientes com doença hemato-oncológica em 94 episódios de NF. Foram evidenciados níveis mais elevados de procalcitonina nos eventos de NF com infecção documentada (isolamento microbiano) comparada aos eventos com sítios desconhecidos. Nos eventos que apresentaram redução de 70% dos níveis de procalcitonina após o segundo dia de evolução afebril, as taxas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para ausência de febre no período de igual a superior a cinco dias foram: 100%, 75%, 50% e 100%, respectivamente⁸⁵.

É importante ressaltar o estudo publicado por Massaro e colaboradores (2007) que analisou, em 52 pacientes onco-hematológicos com neutropenia febril, a análise de risco das dosagens da procalcitonina e da proteína C reativa em pacientes internados. Foi evidenciada que a média da dosagem da procalcitonina foi significativamente maior nos pacientes definidos com infecção grave (6,7 ng/mL versus 0,6ng/mL) comparada à proteína C reativa. A concentração sérica da procalcitonina acima de 0,245ng/mL apresentou 100% de sensibilidade e especificidade de 69,2%. O estudo sugere que nesta população, muito parecida à do nosso estudo, o uso da procalcitonina pode ser um marcador diagnóstico para infecção sistêmica grave e provavelmente melhor que o marcador proteína C reativa⁸⁶.

Uys e colaboradores compararam marcadores bioquímicos inflamatórios com a pontuação MASCC a fim de avaliar risco na NF. Foram estudados 78 eventos de NF em 63 pacientes. Foi avaliado risco através da dosagem da procalcitonina, proteína C reativa, interleucinas (IL): IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10 e a pontuação MASCC. Embora a procalcitonina apresentasse forte associação ao MASCC após análise multivariada foi revelado que apenas a pontuação MASCC foi a variável independente capaz de prever a resolução do evento de NF com ou sem complicações graves e óbito⁸⁷.

CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos neste estudo retrospectivo podemos concluir que:

- 1) A eficiência do tratamento ambulatorial foi satisfatória com taxa de falência do tratamento de primeira linha de 36,5%, falência do tratamento ambulatorial em 20,7% e taxa de óbito de 6,2%. Entendemos que a taxa de óbito foi aceitável comparada às outras taxas publicadas com populações semelhantes.
- 2) Os dados clínicos e laboratoriais que demonstram piores resultados (internação e óbito) foram: antecedente de tabagismo, dosagem sérica de creatinina $>1,2\text{mg/dL}$ e saturação de oxigênio $< 95\%$ mensurada através da oximetria de pulso.
- 3) A utilização do índice MASCC modificado mostrou-se eficaz para a avaliação dos desfechos graves como: internação e óbito.
- 4) A taxa de positividade das culturas foi aceitável comparada aos outros estudos. O agente etiológico mais freqüente tanto na hemocultura como na urocultura foi a Eschericia coli. Além disso, 100% das bactérias isoladas que foram testadas não apresentaram resistência ao cefepima.

CARTA ANEXA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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*. 24(19):3187-205, 2006.
2. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott JA. 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* 18: 3038-3051, 2000.
3. Talcott JA, Finberg R, Mayer R, Goldman L. The Medical Course of Cancer Patients with fever and neutropenia, *Arch Intern Med*, 148, 2561-2568, 1988.
4. 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* 10:316-322, 1992.
5. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP. 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* 12: 107-114, 1994.

6. 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* 12:555-560, 2004.
7. 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* 34: 730-751, 2002.
8. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 89: 43-49, 2003.
9. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, Lalami Y, Aoun M, Barette M. Outpatient Oral Antibiotics for Febrile Neutropenia Cancer Patients using Score predictive for complications. *J Clin Oncol* 24: 4129-4134, 2006.
10. Cherif H, Johansson E, Björkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica* 91: 215-22, 2006.
11. Innes HE, Billingham J, Gaunt C, Steven N, Marshall E.: Management of febrile neutropenia in the United Kingdom: time for a national trial? *Br J Cancer* 93:1324-8, 2005.

12. De Lalla F: Outpatient Therapy for Febrile Neutropenia. Clinical and Economic Implications, *Pharmacoeconomics* 21: 397-413, 2003.
13. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, Greenlee RT, Ries LA, Anderson RN, Thun MJ. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930–1998. *Cancer*;97(Suppl 12):3133–3275, 2003.
14. Moores KG: Safe and effective outpatient treatment of adults with chemotherapy-induced neutropenic fever. *Am J Health-Syst Pharm* 64: 717-722, 2007.
15. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationship between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*, 64: 328-340, 1966.
16. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med*. 135. 715-719, 1975.
17. Schimpff S, Saterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and Neutropenia. *N Engl J Med*. 284, 1061-1065, 1971.
18. Bryant RE, Hood AF, Good CE, Koenig MG. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med*, 127: 120-128, 1971.
19. Love IJ, Schimpff SC, Schiffer CA. Improve prognosis for granulocytopenic patients with gram-negative bacteremia. *Am J Med*, 68: 643-648, 1980.

20. Klastersky J, Cappel R, Daneau D. Therapy with cabernicillin and gentamicin for patient with cancer and severe infectious caused by gram-negative rods. *Cancer*, 31:331-336, 1973.
21. Klastersky J, Henri A, Hensgens C, Daneau D. Gram-negative infectious in cancer. Study of empiric therapy comparing cabernicillin-cephalotin with and without gentamicin. *JAMA* 227:45-48, 1974.
22. Thomas PRS, Sinnett HD. Na evaluation of prolonged venous access catheters in patients with leukemia and other malignancies. *Europ J Surg Onc*, 14: 63-68, 1988
23. Rolston KVI, Raad I, Whimbey E, Bodey GP. The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. In: Klastersky JA, editor. *Febrile neutropenia*. Berlin: Springer-Verlag: 53–56, 1997
24. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 36:1103–1110, 2003.
25. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol*.;16:1179–1187, 1998.
26. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, Bastuji-Garin S. Epidemiology and risk factors for Gram-positive coccal infections in neutropenia. Toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis*.;36:149–158, 2003.

27. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Am J Med* 97: 503-508, 1982.
28. Sorell, TC, Packham MB, Shanker S, Foldes M, Munro R. Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med*, v97, p 344-350, 1982.
29. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 103(6):1103-13, 2005.
30. Stefanini M e Allegra S. Pulmonary mucormycosis in acute histiocytic leukemia. *N Engl J Med*, 256. 1026-1030, 1957.
31. Bodey GP. Fungal infections complicating acute leukemia. *J Chro Dis* 19, 667-687, 1966.
32. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*. 72:101–11, 1982.
33. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Project Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med*. 86:668–72, 1989.
34. Lessones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, Pizzo PA, Walsh TJ. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis*;14:875–883, 1992.

35. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet*.;362:1828–1838, 2003.
36. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in the United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis*.;29:239–244, 1999.
37. Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE, Thornby J, Bodey GP, Tarrand JP, Han XY, Rolston KV, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine(Baltimore)*.;82:309–321, 2003.
38. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Hanna H, Bodey GP, Tarrand J, Raad II. Breakthrough candidemia in patients with cancer differs from de novo candidemia in host factors and *Candida* species but not intensity. *Infect Control Hosp Epidemiol*.;23:542–545, 2002.
39. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.;21:161–172, 2002.
40. Torres HA, Rivero GA, Lewis RE, Hachem R, Raad II, Kontoyiannis DP. Aspergillosis caused by non-fumigatus *Aspergillus* species: risk factors and in vitro susceptibility compared with *Aspergillus fumigatus*. *Diagn Microbiol Infect Dis*.;46(1):25-8, 2003.
41. Perfect JR, Schell WA. The new fungal opportunists are coming. *Clin Infect Dis*.;22(Suppl 2):S112–S118, 1996.

42. Mullen CA, Buchanan GR: Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: Identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 8:1198-2004, 1990.
43. Bash RO, Katz JA, Cash JV, Buchanan GR. Safety and cost-effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 74:189-196, 1994.
44. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, Lamy T, Ghandour C, Boasson M. Home treatment of febrile neutropenia: An empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 2:485-487, 1991.
45. Rubenstein EB, Rolston KVI, Benjamin RS, Loewy J, Escalante C, Manzullo E, Hughes P, Moreland B, Fender A, Kennedy K, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 71:3640-3646, 1993.
46. Meropol NJ, Fox KR, Vaughn DJ, Zeiber N. A pilot study of early hospital discharge in adult patients with fever and neutropenia. *Eur J Cancer* 30A:1595-1596, 1994.
47. 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* 98:224–231, 1995.
48. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group

of the European Organization for Research and Treatment of Cancer.

N Engl J Med. 341(5):312-8, 1999.

49. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med. 29;341(5):305-11, 1999.
50. Klatersky J e Paesmans M. Risk-adapted strategy for the management of febrile neutropenia in cancer patients. Support Care Cancer.15(5):477-82, 2007.
51. Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Antimicrob Chemother. Jul;54(1):29-37, 2004.
52. Girmenia C, Russo E, Carmosino I, Breccia M, Dragoni F, Latagliata R, Mecarocci S, Morano SG, Stefanizzi C, Alimena G. Early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in patients with hematologic malignancies and low-risk febrile Neutropenia. Ann Hematol;86(4):263-70, 2007.
53. Viana LS, Serufo JC, Rocha MOC, Costa RN e Duarte RC. Performance of a modified MASCC index score for indentifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer 16:841–846, 2008.

54. Bennett CL, Calhoun EA. Evaluating the total costs of chemotherapy-induced febrile neutropenia: results from a pilot study with community oncology cancer patients. *Oncologist*.;12(4):478-83, 2007.
55. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, Sun J. Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer*.;16(2):181-91, 2008.
56. Petrilli SA. 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. *Medical and Pediatric Oncology* 34:87–91. 2000.
57. Chow AW, Jewesson PJ, Kureishi A, Phillips GL. Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Eur J Haematol Suppl* 54:18–24, 1993.
58. Kureishi A, Jewesson PJ, Rubinger M, Cole CD, Reece DE, Phillips GL, Smith JA, Chow AW. Double-blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacillin: effect on cyclosporin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 35:2246–52, 1991.
59. Hahn-Ast C, Glasmacher A, Arns A, Mühling A, Orlopp K, Marklein G, Von Lilienfeld-Toal M. An audit of efficacy and toxicity of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenia: is the different toxicity profile clinically relevant? *Infection*. 2008 Feb;36(1):54-8.

60. D'Antonio D, Staniscia T, Piccolomini R, Fioritoni G, Rotolo S, Parruti G, Di Bonaventura G, Manna A, Savini V, Fiorilli MP, Di Giovanni P, Francione A, Schioppa F, Romano F. Addition of teicoplanin or vancomycin for the treatment of documented bacteremia due to gram-positive cocci in neutropenic patients with hematological malignancies: microbiological, clinical and economic evaluation. *Chemotherapy*. 2004 Jun;50(2):81-7.
61. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*;98:2402–9, 2003.
62. Pereira J, Bellesso M, Pracchia LF, Neto AE, Beitler B, de Almeida Macedo MC, Dias LC, Dorlhiac-Llacer PE, Dulley FL, Chamone D. Modified Magrath IVAC regimen as second-line therapy for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma in developing countries: the experience of a single center in Brazil. *Leukemia Research* 30(6):681-5, 2006.
63. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with

- lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006 Oct;42(15):2433-53.
64. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3158-67
65. 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* 87:563–569, 2008
66. Mizuno T, Katsumata N, Mukai H, Shimizu C, Ando M, Watanabe T. The outpatient management of low-risk febrile patients with neutropenia: risk assessment over the telephone. *Support Care Cancer* 15:287-291. 2007.
67. Chamilos G, Bamias A, Efstathiou E, Zorzou PM, Kastritis E, Kostis E, Papadimitriou C, Dimopoulos MA. Outpatient Treatment of Low-Risk Neutropenic Fever in Cancer Patients Using Oral Moxifloxacin. *Cancer* 103: 2629-2635, 2005.
68. Feld R, DePauw B, Keating A, Ho W. Meropenem versus Ceftazidime in the treatment of Cancer Patients with Febrile Neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 18: 3690-3698, 2000.

69. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, Ferrant A, Rapoport, B, Rolston K, Paesmans M. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 30 S, S51-S59. 2007.
70. Viscoli C, Cometta A, Kem WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, Glauser MP, Calandra T. Piperacilcin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 12: 212-16, 2006.
71. Biron P, Fuhrmann C, Cure H, Vies P, Lefebvre D, Thyss A, Viens P, Lefebvre D, Thyss A, Viot M, Soler-Michel P, Rollin C, Grès JJ. Cefepime versus febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). *J Antimicrob Chemother* 42:511–8, 1998.
72. Kwon KT, Cheong HS, Rhee JY, Wi YM, Ryu SY, Heo ST, Moon CS, Ki HK, Kim KH, Jung CW, Peck KR, Song JH. . Panipenem Versus Cefepime as Empirical Monotherapy in Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia: A Prospective Randomized Trial. *Jpn J Clin Oncol* 38(1)49–55, 2008.
73. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki K, Urabe A, Ohyashiki K, Tanimoto M, Masaoka T; Japan Febrile Neutropenia Study Group. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 15;39 Suppl 1:S15-24, 2004.

74. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, Seymour JF, Szer J, Sanche S. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 15;43(4):447-59, 2006.
75. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad - spectrum β -lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin /tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 47: 435–40, 2003.
76. Pfaller MA, Jones RN, Marshall SA, Coffman SL, Hollis RJ, Edmond MB, Wenzel RP. Inducible amp^C β -lactamase producing gram-negative bacilli from blood stream infections: frequency, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology in a national surveillance program (SCOPE). *Diagn Microbiol Infect Dis* 28: 211–19, 1997.
77. 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*.;57(2):176-89, 2006.
78. Center of Disease Control and Prevention. Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 years of progress: a report of the Surgeon General. DHHS.89:8411, 1989.

79. Talke P, Stapelfeldt C. Effect of peripheral vasoconstriction on pulse oximetry. *J Clin Monit Comput.*;20(5):305-9. 2006.
80. Lindberg LG, Lennmarken C, Vegfors M. Pulse oxymetry - clinical implications 35- and recent technical developments. *Acta Anaesthesiol Scan* 39:279, 1995.
81. Mower WR, Sachs C, Nicklin EL, Safa P, Baraff LJ. Effect of routine emergency department triage pulse oximetry screening on medical management. *Chest*. 108(5):1297-302, 1995.
82. Pompei P, Charlson ME, Ales K, MacKenzie CR, Norton M. Relating patient characteristics at the time of admission to outcomes of hospitalization. *J Clin Epidemiol* 44: 1063-1069, 1991.
83. Cherif H, Comunicação pessoal via *Internet*. mabellesso@yahoo.com.br [mensagem pessoal]. E-mail para Honar Cherif (CherifH@wyeth.com).
84. 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* 87:563-569, 2008.
85. von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, Hahn-Ast C, Glasmacher A, Stüber F. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer.*;14(12):1241-5, 2006.

86. Massaro KSR, Costa SF, Leone C, Chamone DAF. Procalcitonin (PCT) and C-reactive Protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC infectious disease*. 7: 137-145, 2007.
87. 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)*.;16(6):475-83, 2007.