

LUCIANO DE SOUZA VIANA

**AVALIAÇÃO DE MODELOS DE PREDIÇÃO DE
COMPLICAÇÕES CLÍNICAS, DETERMINANDO A IMPORTÂNCIA DA
VARIÁVEL INFECÇÃO COMPLEXA, EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS E NEUTROPÊNICOS FEBRIS DE BAIXO RISCO.**

**FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LUCIANO DE SOUZA VIANA

**AVALIAÇÃO DE MODELOS DE PREDIÇÃO DE
COMPLICAÇÕES CLÍNICAS, DETERMINANDO A IMPORTÂNCIA DA
VARIÁVEL INFECÇÃO COMPLEXA, EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS E NEUTROPÊNICOS FEBRIS DE BAIXO RISCO.**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical, da
Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Minas Gerais, como requisito
parcial para obtenção de título de Mestre.**

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Serufo

**BELO HORIZONTE
MINAS GERAIS - BRASIL
2006**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof^ª Dr Ronaldo Tadêu Pena

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha (Coordenador)

Prof. Dr. Antônio Luís Pinho Ribeiro (Subcoordenador)

Prof. Dr. José Roberto Lambertucci

Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Grecco

Prof. Dr. Carlos Maurício Figueiredo Antunes

Vladimir Martins Pinheiro (Representante discente)

EPÍGRAFE

“Ainda que eu fale a língua dos homens e dos anjos, se não tiver amor, serei como o bronze que soa ou como címbalo que retine, ainda que eu tenha o dom de profetizar e conheça todos os mistérios e toda a ciência, ainda que eu tenha tamanha fé, a ponto de transportar montanhas, se não tiver amor, nada serei. E ainda que eu distribua todos os meus bens entre os pobres, e ainda que eu entregue o meu corpo para ser queimado, se não tiver amor, nada disso me aproveitará, tudo passa, tudo, só o amor jamais acaba”.

Carta de Paulo aos Coríntios.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus pais (Penha e Viana) e irmãos (Braulon e Paulo) pela ajuda infinita, dedicação e pelo exemplo de honestidade e respeito.

A minha companheira Lidiane, pela paciência e amor.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não poderia ser realizado sem o apóio irrestrito de toda equipe de Oncologia e Hematologia do Hospital Felício Rocho (especialmente o Dr Roberto Carlos Duarte e o Dr Renato Nogueira Costa), assim como a cooperação da Diretoria desta Instituição.

Agradeço também ao Orientador Prof. José Carlos Serufo e não poderia deixar de agradecer ao Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha, Professor e Amigo que muito admiro e me orienta nesta caminhada médica.

SUMÁRIO

LISTAS DE FIGURAS.....	xii
LISTAS DE TABELAS.....	xiii
LISTAS DE ABREVIATURAS.....	xix
RESUMO.....	xxi
ABSTRACT.....	xxiii
1) INTRODUÇÃO.....	1
2) REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1) Neutropenia febril – Conceitos gerais	
2.1.1) Definição de neutropenia febril.....	4
2.1.2) Fisiopatologia da neutropenia.....	4
2.1.3) Patógenos mais comumente envolvidos.....	5
2.1.3.1) Bactérias.....	5
2.1.3.2) Fungos.....	6
2.1.3.3) Vírus.....	7
2.1.3.4) Micobactérias.....	8
2.1.4) Tipos de infecções.....	8
2.1.5) Utilização de fator estimulador de colônias de granulócitos.....	8
2.1.5.1) Profilaxia primária.....	8
2.1.5.2) Profilaxia secundária.....	9
2.1.5.3) Neutropenia febril com critérios de gravidade.....	9
2.1.5.4) Neutropenia afebril prolongada induzida pela quimioterapia.....	9
2.1.6) Avaliação clínica inicial.....	10
2.1.6.1) História clínica e exame físico.....	10
2.1.6.2) Estratificação de risco.....	10
2.1.6.3) Propedêutica laboratorial.....	10
2.1.6.4) Propedêutica radiológica.....	11
2.1.7) Tratamento.....	12
2.1.7.1) Tratamento hospitalar ou ambulatorial?.....	12
2.1.7.2) Tratamento antimicrobiano inicial.....	12
2.1.8) Programação terapêutica durante a primeira semana de terapia.....	17

2.1.8.1) Paciente afebril após 3-5 dias de uso de antimicrobiano, com recuperação medular (granulócitos $\geq 500/\text{mm}^3$)	17
2.1.8.2) Paciente afebril após de 3-5 dias de uso de antimicrobiano, sem recuperação medular (granulócitos $< 500/\text{mm}^3$)	18
2.1.8.3) Febre persistente após 3-5 dias de uso de antimicrobiano.....	18
2.1.9) Recomendações terapêuticas conforme estratificação de risco para complicações	19
2.1.9.1) Pacientes de baixo risco (tratamento hospitalar).....	19
2.1.9.2) Pacientes de alto risco sem complicações.....	19
2.1.9.3) Pacientes de alto risco com complicações.....	20
2.2) Neutropenia febril – Estratificação de risco	
2.2.1) Critérios utilizados na avaliação de risco em pacientes com neutropenia febril.....	21
2.2.1.1) Critérios anteriores.....	21
2.2.1.2) Modelos atuais de predição.....	21
2.2.2) Análise comparativa do modelo de Talcott e o do Modelo MASCC.....	27
2.2.3) Análise crítica da definição de baixo risco utilizada pelo M.D. Anderson Cancer Center, nos estudos ASCORP I e II.....	27
2.2.4) Análise crítica do modelo tradicional de tratamento do paciente neutropênico febril.....	29
2.2.5) Critérios utilizados para avaliação de respostas terapêutica em pacientes com neutropenia febril.....	32
2.2.6) Perspectivas futuras.....	33
2.2.6.1) Medidas para redução de risco de neutropenia febril.....	33
2.2.6.2) Fatores preditivos futuros.....	38
2.2.7) Implicação terapêutica dos testes para estratificação de risco.....	39
2.2.7.1) Pacientes com baixo risco para complicação, pelos modelos atuais de predição, devem receber antibioticoterapia oral ou endovenosa?	39
2.2.7.2) A terapia antimicrobiana ambulatorial para paciente neutropênico febril é segura e eficaz?	42
2.2.8) Considerações para o futuro.....	46
2.2.9) Conclusões.....	47

3) OBJETIVOS

3.1) Objetivo Geral..... 50

3.2) Objetivos Específicos 50

4) PACIENTES E MÉTODOS

4.1) Desenho do estudo..... 52

4.2) Critérios de inclusão..... 52

4.3) Critérios de exclusão..... 52

4.4) Metodologia..... 52

4.4.1) Tratamento do neutropênico febril..... 52

4.4.2) Avaliação laboratorial a admissão hospitalar..... 52

4.4.3) Avaliação clínica de acordo com critérios MASCC..... 53

4.4.3) Variáveis do estudo MASCC, mas categorizadas diferentemente..... 56

4.4.3.1) Categorização da infecção conforme sua complexidade..... 56

4.4.4) Outras variáveis analisadas neste estudo..... 57

4.4.5) Seguimento Clínico 59

4.5) Análise estatística..... 60

4.5.1) Análise da qualidade dos testes estudados..... 61

4.5.2) Concordância entre os modelos de predições de complicações..... 61

4.5.3) Análise univariada e multivariada das possíveis co-variáveis relacionadas ao óbito 61

4.5.4) Análise univariada e multivariada das possíveis co-variáveis relacionadas à necessidade de internação..... 64

4.6) Considerações éticas 65

4.7) Normas de redação e estilo..... 65

4.8) Pesquisa Normalização Bibliográfica..... 65

5) RESULTADOS

5.1) Análise descritiva e exploratória dos dados..... 69

5.1.1) Dados clínicos à apresentação..... 69

5.1.2) Dados referente à doença oncológica..... 69

5.1.3) História pregressa e ou co-morbidades..... 70

5.1.4) Avaliação laboratorial inicial 70

5.1.5) Condição infecciosa a apresentação.....	71
5.1.6) Complexidade infecciosa a apresentação.....	72
5.1.7) Seguimento clínico e laboratorial.....	73
5.1.8) Germes isolados relacionados ao processo infeccioso.....	75
5.1.9) Distribuição dos episódios de neutropenia conforme estratificação pelo Modelo PACI.....	75
5.2) Avaliação da qualidade dos modelos de predição.....	76
5.3) Concordância entre os Modelos de Predições.....	77
5.4) Fatores associados ao óbito em pacientes oncológicos neutropênicos febris.....	81
5.4.1) Análise descritiva das variáveis conforme estratificação pela presença ou não de óbito.....	81
5.4.2) Análise univariada: óbito relacionado a neutropenia febril versus co-variáveis.....	82
5.4.3) Análise multivariada: óbito relacionado a Neutropenia Febril versus co-variáveis.....	84
5.5) Fatores associados à necessidade de internação.....	88
5.5.1) Análise univariada: necessidade de internação versus co-variáveis.....	88
5.5.2) Análise multivariada com o Modelo MASCC.....	89
5.5.3) Análise multivariada utilizando o Modelo PACI.....	90
6) DISCUSSÃO	
6.1) Perfil dos pacientes estudados.....	93
6.2) Condições e complexidades infecciosas.....	93
6.3) Germes encontrados.....	95
6.4) Pacientes neutropênicos febris conforme modelos de predição.....	95
6.5) Avaliação da qualidade e concordância entre os modelos de predições.....	97
6.6) Fatores relacionados ao óbito.....	97
6.7) Fatores relacionados à necessidade de internação.....	98
7) LIMITAÇÕES DO ESTUDO	100
7) CONCLUSÕES	103
8) PROPOSIÇÕES	105
9) REFERÊNCIAS	107

10) ANEXOS

10.1) ANEXO A.....	189
10.2) ANEXO B.....	196
10.3) ANEXO C.....	201

LISTAS DE FIGURAS

- Figura 1** Fluxograma do caminho percorrido, desde a inclusão do paciente, até análise dos objetivos deste estudo..... **66**
- Figura 2** Fluxograma contendo a classificação dos pacientes neutropênicos febris conforme os Modelos MASCC e Modelo PACI..... **67**

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1	Patógenos isolados em pacientes neutropênicos febris.....	122
Tabela 2	Tipos e percentuais de infecções observadas em pacientes neutropênicos febris, Hospital de la Sant Creu i Sant Pau, Barcelona, Espanha, 1998-1999 (JÁDULA <i>et al.</i> , 2001)	123
Tabela 3	Descrição de estratégias terapêuticas estudadas durante tratamento do paciente neutropênico febril, citando a via de administração do antibiótico e o local do tratamento (hospital ou domicílio).	123
Tabela 4	Descrição do Modelo de Talcott para estratificação de pacientes neutropênicos febris, definindo seus grupos conforme tipo de risco para complicações, características clínicas e mortalidade.	124
Tabela 5	Fatores preditivos de bacteriemia em pacientes neutropênicos febris. <i>National Institute for Cancer Research, Genova, Itália, 1994 (VISCOLI, 1994)</i>	125
Tabela 6	Critérios utilizados pela Universidade do Colorado para classificação de neutropênico febril com baixo risco para complicações (Universidade do Colorado, EUA, 1998)	125
Tabela 7	Modelo MASCC para classificação dos neutropênicos febris.	126
Tabela 8	Estudos clínicos analisando terapia ambulatorial em pacientes neutropênicos febris classificados como baixo risco para complicações.	127
Tabela 9	Parâmetros clínicos e laboratoriais considerados determinantes para “necessidade de internação”. Serviço de Oncologia. Hospital Belo Horizonte. 2004.)	131

Tabela 10	Critérios de concordância definidos por Landis & Koch (1977) para interpretação do índice de Kappa.	132
Tabela 11	Distribuição dos episódios de neutropenia febril conforme as variáveis estudadas. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.	133
Tabela 12	Cálculo de média e mediana das variáveis contínuas analisadas nos 60 episódios de neutropenia febril. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	138
Tabela 13	Distribuição e análise comparativa entre os subgrupos formados, após estratificação dos pacientes neutropênicos febris, segundo tipo de condição infecciosa observada à apresentação inicial. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	139
Tabela 14	Distribuição e análise comparativa entre os subgrupos formados, após estratificação dos pacientes neutropênicos febris, segundo tipo de complexidade infecciosa observada à apresentação inicial. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	141
Tabela 15	Tipos e percentual de infecções, a internação, observados em pacientes neutropênicos febris, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Brasil, 2004.....	142
Tabela 16	Análise dos germes isolados, segundo sítio de infecção, presença ou não de bacteriemia e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	143
Tabela 17	Distribuição e análise comparativa dos neutropênicos febris após estratificação de risco pelo Modelo PACI. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	147

Tabela 18	Avaliação da qualidade do Modelo de Talcott segundo a presença ou não da necessidade de internação. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	148
Tabela 19	Avaliação da qualidade do Modelo de MASCC segundo a presença ou não da necessidade de internação. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	148
Tabela 20	Avaliação da qualidade do Modelo PACI segundo a presença ou não da necessidade de internação. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	149
Tabela 21	Análise de concordância entre o Modelo de Talcott e a co-variável necessidade de internação, quanto a definição de risco de complicação, em pacientes neutropênicos febris, utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	149
Tabela 22	Análise de concordância entre o Modelo MASCC e a co-variável necessidade de internação, quanto a definição de risco de complicação, em pacientes neutropênicos febris, utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	149
Tabela 23	Análise de concordância entre o Modelo PACI e a co-variável necessidade de internação, quanto a definição de risco de complicação, em pacientes neutropênicos febris, utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	150
Tabela 24	Análise de concordância entre o Modelo MASCC e o Modelo de Talcott, quanto a definição de risco de complicação, em pacientes neutropênicos febris, utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	150
Tabela 25	Análise de concordância entre o Modelo PACI e o Modelo Talcott, quanto a definição de risco de complicação, em pacientes neutropênicos febris,	

	utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	150
Tabela 26	Análise de concordância entre o Modelo PACI e o Modelo MASCC, quanto a definição de risco de complicação, em pacientes neutropênicos febris, utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	151
Tabela 27	Distribuição dos 60 episódios de neutropenia febril segundo as variáveis estudadas e estratificação pela presença ou não de óbito. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	152
Tabela 28	Distribuição dos 60 episódios de neutropenia febril, conforme ocorrência ou não de óbito, segundo as condições clínicas determinantes para “necessidade de cuidados hospitalares intensivos”. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	157
Tabela 29	Análise das variáveis contínuas nos 60 episódios de neutropenia febril, segundo ocorrência ou não de óbito. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	158
Tabela 30	Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	159
Tabela 31	Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se a metodologia de tabelas de contingência. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	162
Tabela 32	Análise univariada das co-variáveis que compõe a variável “cuidados hospitalares intensivos”, segundo a ocorrência ou não de óbito. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	163

Tabela 33	Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da metodologia de regressão logística exata. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	164
Tabela 34	Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	167
Tabela 35	Análise multivariada das possíveis co-variáveis relacionadas aos óbitos por neutropenia febril, após estudo univariado, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.....	171
Tabela 36	Ajuste final do modelo logístico para fatores associados ao óbito, por neutropenia febril, utilizando-se ajustamento <i>ad-hoc</i> (NACLE, 2004). Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.....	174
Tabela 37	Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	175
Tabela 38	Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando qui-quadrado. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	177
Tabela 39	Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da metodologia de regressão logística exata. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	178
Tabela 40	Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.....	181

Tabela 41	Análise multivariada das possíveis co-variáveis, incluindo o Modelo MASCC, relacionadas a “necessidade de internação”, durante tratamento de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.....	184
Tabela 42	Ajuste final do modelo logístico, utilizando o Modelo MASCC entre as co-variáveis. Descrição dos fatores estatisticamente significantes associados a “necessidade de internação”, durante tratamento de neutropenia febril, utilizando-se ajustamento <i>ad-hoc</i> (NACLE, 2004). Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.....	185
Tabela 43	Análise multivariada das possíveis co-variáveis, incluindo o Modelo PACI, relacionadas a “necessidade de internação”, durante tratamento de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.....	186
Tabela 44	Ajuste final do modelo logístico, utilizando o Modelo PACI entre as co-variáveis. Descrição dos fatores, estatisticamente significantes, associados a “necessidade de internação” durante tratamento de neutropenia febril, utilizando-se ajustamento <i>ad-hoc</i> (NACLE, 2004). Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.....	187

LISTAS DE ABREVIATURAS

ASCO	<i>American Society Clinical Oncology</i>
ASCORP	<i>Ambulatory and Supportive Care Oncology Reserch Program</i>
ATB	Antibioticoterapia
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de ética e pesquisa
CTI	Centro de terapia intensiva
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrcardiograma
ECOG	Escala de <i>Performance Status</i> da <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC-IATG	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer – International Antimicrobial Therapy Group</i>
EV	Endovenoso
FECG	Fator estimulador de colônias de granulócitos
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular 1
ICC	Insuficiência cardíaca crônica
ICHS	<i>Immunocompromised Host Society</i>
ICO	Insuficiência coronariana
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IL	Interleucinas
IRC	Insuficiência renal crônica
MASCC	<i>Multinational Association of Supportive Care of Cancer</i>
Modelo PACI	Modelo de Pontuação Ajustado pela Complexidade Infecçiosa
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NF	Neutropenia febril
PaO2	Pressão arterial de oxigênio
RR	Risco relativo
OD	<i>Odds ratio</i>

TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombose venosa profunda
VO	Via oral
VCAM-1	Molécula de adesão vascular celular 1

RESUMO

Trata-se de estudo prospectivo e observacional, que visa comparar a eficácia dos modelos de predição de complicações clínicas em pacientes neutropênicos febris em centro de referência para tratamento de câncer, avaliando-se o valor da presença ou não da variável infecção complexa à admissão hospitalar.

O delineamento deste estudo uniinstitucional seguiu os princípios da declaração de Helsinki, e sua condução obedeceu todos os princípios de boas práticas clínicas, sendo aprovado pelos comitês de ética e pesquisa responsáveis.

Foram incluídos todos os pacientes atendidos entre 1 de março e 30 de dezembro de 2004. Os critérios de inclusão foram: neutropenia febril (granulócitos $< 500/\text{mm}^3$ e temperatura axilar $>$ ou $= 38^\circ$.) induzidas por quimioterapia e / ou radioterapia, em pacientes com idade maior ou igual que 18 anos, admitidos no Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Foram avaliados 60 episódios de neutropenia febril (39 mulheres e 21 homens), mediana de idade de 55 anos (mínimo de 18 e máximo de 82 anos), sendo que 27 (45%) apresentavam idade maior ou igual que 60 anos. Trinta e oito episódios (63%) ocorreram em portadores de doença hematológica, 50% apresentavam neutropenia grave (granulócitos $< 100/\text{mm}^3$) e a mediana, em dias, da duração da internação foi de 13 dias. Co-morbidades graves foram detectadas em 44 episódios (13% de hipotensão arterial, definida como cifra sistólica inferior a 90 mmHg, 28% tinham algum grau de insuficiência respiratória e 61,7% apresentavam desidratação). Ocorreram nove óbitos, sendo sete relacionados ao episódio de neutropenia febril. Após análise multivariada, a única variável relacionada ao óbito foi a necessidade de cuidados hospitalares intensivos, definida como presença de qualquer das seguintes complicações: hipotensão arterial, insuficiência respiratória, renal ou cardíaca, internação em centro de tratamento intensivo ou sepse.

Dezesseis episódios de infecção microbiológica com predominância de germes Gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa* e *E. coli* ambos multissensíveis na maioria dos casos).

Dos 60 episódios de neutropenia febril, 14 foram classificados como de baixo risco pelo modelo de Talcott (grupo 4) e 24 pacientes pelo modelo de pontuação (score ≥ 21 pontos). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia do modelo Talcott foram, respectivamente, 100%, 58,3%, 100%, 78,2% e 83,3% comparadas a 86,1%, 79,2%, 79,2%, 86,1% e 83,3% observadas no modelo de pontuação. Não ocorreu óbito nos pacientes classificados como de baixo risco (ambos os modelos), mas cinco episódios classificados como de baixo risco pelo sistema de pontuação evoluíram com complicações importantes durante tratamento hospitalar para neutropenia febril (“falsos” baixo risco).

Ao se subtrair dos pacientes classificados como de baixo risco, pelo Modelo de pontuação (Score ≥ 21), os pacientes portadores de infecção complexa, observase 17 episódios classificados como de baixo risco por este novo modelo de pontuação ajustado pela complexidade infecciosa (Modelo PACI), não existindo, desta vez, nenhuma necessidade de cuidados hospitalares (“verdadeiros” baixo risco). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia desse novo modelo foram, respectivamente: 100%, 70,8%, 100%, 83,7% e 88,3%.

Infecção complexa foi definida como: 1) infecções em órgãos “maiores” (pneumonia, pielonefrite, gastroenterite, meningite, infecção hepática, osteomielite,

pioartrite e endocardite); 2) infecções em partes moles (abscesso perirretal, celulite ou flebite) com dimensão > 5cm se não apresentar necrose ou infecções em partes moles com necrose (não importando a dimensão); 3) mucosite oral grau >2; 4) sepse.

A utilização dos modelos de Talcott e de pontuação, no nosso meio, prediz com alta sensibilidade e especificidade os pacientes que irão complicar. Entretanto, após utilização do índice de Kappa, para avaliação de concordância, e dos critérios de Landis & Koch, para interpretação deste índice, observou-se que o Modelo PACI foi o melhor modelo a ser aplicado na nossa população de neutropênico febril.

Concluindo, o Modelo PACI mostrou-se superior aos demais modelos em uso, apresentando potencial para prever o tratamento ambulatorial da neutropenia febril induzida por quimioterapia e/ou radioterapia.

Palavras chaves: neutropenia febril, infecção, febre, neutropenia, terapia antimicrobiana.

ABSTRACT

This dissertation is a prospective and observational study comparing the efficacy of risk assessment models in reference treatment center. The meaning of complex infection was evaluated.

This single institution clinical study was conducted in accordance with Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee approval.

Patients were recruited throughout a 9 month period, between March 1, 2004 and December 30, 2004. Inclusion criteria were neutropenic febrile (absolute neutrophil count of $< 500/\text{mm}^3$ and axillary temperature ≥ 38 degrees C) secondary to chemotherapy and/or radiotherapy, ≥ 18 years of age and admitted to Felício Rocho Hospital, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

In total, 60 episodes of neutropenic fever were included (39 women and 21 men), with a median age of 55 (range: 18-82) years and 27 (45%) were 60 years or older. Thirty eight patients (63%) had hematologic malignancies, fifty percent were profoundly neutropenic (< 100 neutrophils/ mm^3) at the onset of infection and the median duration of Hospital admission was thirteen days. Forty four patients had serious concurrent comorbidities other than fever and neutropenia (13% had hypotension, defined as systolic blood pressure < 90 mm Hg, 28% had some degree of respiratory failure and 61,7% had dehydration). There were 9 deaths, but only seven were related to febrile neutropenia. After multivariate analysis, we observed that need of intensive care was the only variable related to death secondary to neutropenic fever. Predefined conditions meeting these criteria, intensive care need, were: hypotension (as defined above) with or without hemodynamic support, respiratory, renal or heart failure, intensive care unit or sepsis.

Sixteen patients had microbiological infection and the etiologic agent was mainly Gram-negative pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and *E. coli*, that were multiresistant to conventional antibiotic therapy in the majority of cases).

Of the 60 febrile neutropenic episodes, 14 were classified as low-risk by Talcott (group 4) and 24 by MASCC risk-index score (score of ≥ 21). The sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value and accuracy of Talcott risk assessment were, respectively 100%, 58.3%, 100%, 78.2%, 83,3% and 86.1%, 79.2%, 79.2%, 86.1% and 83.3% by MASCC risk-index score. None of the low-risk patients died (both models), but there were five episodes with MASCC score of ≥ 21 that developed complications during febrile neutropenic episodes and they would take medical hospital care ("false" low-risk).

When we subtract patients with complex infections from the group of patients with MASCC risk-index score of ≥ 21 we got 17 patients that has been "true" low-risk (anyone require hospital care). The sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value and accuracy of this new model (risk-index score adjusted by complex infection, PACI model) were, respectively, 100%, 70.8%, 100%, 83.7%, 88,3%.

Complex infection was considered if the patient had at least one of the following: 1) infection of major organs (lungs, liver, spleen, kidneys, colon, bones, joints, veins, heart, and meninges); 2) soft-tissue wound infection, abscess, or cellulitis that was > 5 cm in size and found during physical examination, or soft-tissue

infections (of any size) with necrosis; 3) oral mucositis (or stomatitis) > grade 2; 4) sepsis.

Talcott risk assessment and MASCC risk-index score had high sensitivity and specificity to predict who would develop medical complications and would take medicines in hospital. Nevertheless the new model (PACI model) had the best Kappa index. It means that the latter model was better than Talcott and MASCC to predict for medical complications in this population of febrile neutropenics.

In summary, the modified MASCC risk-index score (PACI model) is better than other models and it has good potential for accurately predict and determine which patients may safely undergo outpatient therapy.

Key words: neutropenic fever, infections, fever, neutropenia, antimicrobial therapy.

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, o tratamento oncológico vem apresentando grandes avanços. Por outro lado, a incorporação de regimes terapêuticos com multidrogas, o surgimento de novas drogas quimioterápicas, a utilização do transplante de medula óssea em maior número de patologias, assim como a crescente conscientização da importância do uso de regimes quimioterápicos contendo maior intensidade de dose (dose de uma medicação por superfície corporal em m^2 /semana) vem proporcionando importante aumento na incidência de neutropenia (granulócitos $< 500 /mm^3$) e, conseqüentemente, de infecções relacionadas.

Sabidamente, a principal complicação no paciente oncológico é de natureza infecciosa, estando o risco de infecção principalmente relacionado com a intensidade e duração da imunossupressão conseqüente à quimioterapia (BODEY *et al.*, 1966; PIZZO, 1999; SEGAL *et al.*, 2001).

A infecção no paciente oncológico neutropênico febril tem constituído um desafio clínico, e a necessidade de tratamento empírico com antibioticoterapia de largo espectro leva em consideração as limitações do exame clínico e a necessidade de se evitar suas graves conseqüências (SICKLES *et al.*, 1975).

Tradicionalmente, todos os pacientes neutropênicos febris são tratados em regime hospitalar, com antibioticoterapia de largo espectro, até a recuperação medular e lise da febre. Embora a condução do tratamento no ambiente hospitalar seja eficaz, torna-se aparente o fato de que nem todos os pacientes neutropênicos requerem ou se beneficiam adequadamente deste tratamento. Hospitalizações prolongadas podem até mesmo ser prejudiciais; assumir que o hospital seja um lugar seguro e ideal para tratamento de todos esses pacientes tem sido cada vez mais questionado (DONOWITZ *et al.*, 2001).

Hoje se sabe que esta entidade clínica é composta por população heterogênea de doentes, em geral tratados de forma não-individualizada. Para se individualizar o tratamento, de maneira eficaz e segura, é necessária a adequada estratificação de risco, onde se identifiquem pacientes com baixo risco e com alto risco para complicações (ROLSTON, 1999; PAESMANS, 2000; ZINNER, 2000).

Os modelos de predição de complicações mais utilizados são o de Talcott (TALCOTT *et al.*, 1988; TALCOTT *et al.*, 1992) e da MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*) (KLASTERSKY *et al.*, 2000). O último é mais sensível, tem maior acurácia, mas exibe menor especificidade diagnóstica para definição de grupo de baixo risco.

Este estudo tem como objetivo principal avaliar comparativamente esses dois modelos de predição de complicações clínicas em pacientes oncológicos neutropênicos febris, avaliando, ainda, a importância do conhecimento do sítio infeccioso.

2 REVISÃO DE LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

2.1) Neutropenia febril – Conceitos gerais

2.1.1) Definição de neutropenia febril

Febre é definida como temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, ou $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ por pelo menos uma hora (HUGHES *et al.*, 2002). A temperatura axilar é o método mais empregado em nosso meio, sendo estes valores comumente $0,5-1^{\circ}\text{C}$ menores que os obtidos pela mensuração oral.

Neutropenia é definida como contagem de neutrófilos menor que $500/\text{mm}^3$, ou menor que $1000/\text{mm}^3$, mas com nadir esperado para menor que $500/\text{mm}^3$. A contagem dos neutrófilos é obtida pela soma dos granulócitos segmentados e bastonetes, não incluindo formas mais jovens (HUGHES *et al.*, 2002).

É importante lembrar que pacientes idosos e usuários de corticóides podem não apresentar febre, e que alguns evoluem, durante o curso de processo infeccioso oculto, com hipotermia e/ou hipotensão arterial. Pacientes neutropênicos, ao apresentarem sinais de sepse, ainda que afebris, devem imediatamente receber terapia antimicrobiana, de acordo com os princípios estabelecidos para tratamento do neutropênico febril (HUGHES *et al.*, 2002).

2.1.2) Fisiopatologia da neutropenia

A incidência de infecção em paciente neutropênico cresce à medida que a contagem de granulócitos diminui, existindo aumento da morbidade e mortalidade quando esta torna-se inferior a $100/\text{mm}^3$ (HUGHES *et al.*, 1990; ARMSTRONG, 1991; PIZZO, 1993; RUBIN & FERRARO, 1993; HATHORN & LYKE, 1997).

Além de reduzirem a contagem dos neutrófilos e modificarem a capacidade fagocitária do sistema imunológico, os quimioterápicos promovem a ruptura da integridade da mucosa e de pele dos pacientes, advindo maior propensão para bacteriemia. Outras causas para perda desta integridade imunológica são a radioterapia, as intervenções cirúrgicas, as venóclises (cateter periférico ou central) e a invasão tumoral.

Mucosite pode ser definida como inflamação das membranas mucosas caracterizadas por eritema, edema, atrofia e freqüentemente evoluindo para ulcerações. A mucosite possibilita a disseminação hematológica de patógenos da flora endógena do trato

gastrointestinal, sendo este mecanismo fisiopatológico o principal causador de neutropenia febril (BERGER & FALL-DICKSON, 2004).

Transtornos imunológicos associados às doenças malignas, especialmente as hematológicas, e obstruções secundárias ao tumor são também importantes causas de infecções (SEGAL *et al.*, 2004).

Outros fatores que aumentam o risco de infecções em pacientes neutropênicos são: neutropenia prolongada (TALCOTT *et al.*, 1992); presença de co-morbidades (SCHIMPF, 1986; TALCOTT *et al.*, 1992); uso de acesso venoso periférico ou central (MERMEL *et al.*, 2001; MORRISON, 2005); rápido declínio da contagem dos granulócitos (BODEY *et al.*, 1966; de JONGH *et al.*, 1986); e utilização de terapia biológica com anticorpo monoclonal anti-receptores celulares (MARTY *et al.*, 2003).

O surgimento de determinadas infecções é influenciado diretamente pela presença de déficits imunológicos (humoral e / ou celular) secundários às doenças de base (exemplos: a produção anormal de anticorpos no paciente com mieloma múltiplo aumenta a incidência de infecção por bactérias encapsuladas, incluindo *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*; os defeitos da imunidade celular, relacionada à célula T, em pacientes com linfoma de Hodgkin aumenta a chance de infecção por patógenos intracelulares como *Listeria monocytogens*, *Salmonella*, *Cryptococcus neoformans* e *Mycobacterium tuberculosis*).

2.1.3) Patógenos mais comumente envolvidos

2.1.3.1) Bactérias

Aproximadamente 80% dos patógenos identificados em pacientes neutropênicos febris são de origem endógena (SCHIMPF *et al.*, 1972) (Tabela 1).

Historicamente, germes Gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*) foram os germes mais comumente isolados, mas a introdução de cateteres de longa permanência (cateteres subcutâneos), a utilização de antibioticoterapia de largo espectro e o uso profilático de antibiótico proporcionaram mudança na incidência destes patógenos, sendo atualmente observada, em alguns centros de referência para tratamento do câncer, maior incidência de germes Gram-positivos (*Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos) e redução na incidência de bacteriemia por *Pseudomonas* (BODEY *et al.*, 1985; HUGHES *et al.*, 2002; WISPLINGHOFF *et al.*, 2003; SEGAL *et al.*, 2004).

Bacteriemia por estafilococo coagulase-negativo geralmente representa contaminação a partir da pele, particularmente quando houver apenas uma hemocultura positiva. Comumente, este patógeno está associado a infecções relacionadas a cateteres venosos centrais. Diferentemente, o *S. aureus* é bactéria de elevada virulência, de modo que uma única hemocultura positiva deve ser valorizada, principalmente em indivíduos imunossuprimidos, como os neutropênicos (MERMEL *et al.*, 2001).

Enterococo freqüentemente é causa de bacteriemia em ambiente hospitalar. Apesar de ser bactéria pouco virulenta, apresenta grande resistência aos antimicrobianos.

O *Streptococcus viridans* causa infecção apenas quando a mucosa oral está danificada e as defesas do hospedeiro estão comprometidas. Pacientes infectados por este patógeno podem evoluir rapidamente para o óbito. Desta forma, alguns autores preconizam, apesar das controvérsias, a utilização de vancomicina para pacientes com mucosite oral grave (TUNKEL *et al.*, 2002).

Cerca de 25-30% das infecções em neutropênicos são polimicrobianas e, em cerca de 80% destas, há participação de germes Gram-negativos (VISCOLI, 1998; ROLSTON, 2005).

Na última década, outras bactérias Gram-positivas têm emergido em neutropênicos: *Leuconostoc spp.*, *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus spp.*, *Pediococcus spp.*, *Somatotoccus mucilaginosus*, *Aerococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Rhodoccus equi* (SIPSAS *et al.*, 2005).

Apesar de as bactérias anaeróbias colonizarem o trato gastrointestinal, estes patógenos geralmente não são a causa infecciosa da neutropenia febril. Logo, não é necessária a rotineira cobertura antimicrobiana específica com antianaeróbios.

Outra questão importante é o surgimento de microorganismos resistentes aos antimicrobianos convencionais: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina; enterococos resistente a vancomicina; *S. pneumoniae* resistente a penicilina (KANAMARU *et al.*, 2004).

2.1.3.2) Fungos

Nos últimos anos tem-se observado aumento da incidência de infecções fúngicas em neutropênicos. Vários fatores contribuem para este crescimento: melhor controle das septicemias por bacilos Gram-negativos; regimes quimioterápicos mais intensos, culminando em neutropenias mais acentuadas e prolongadas; uso prolongado de antibióticos de largo espectro; uso de corticoesteróides; maior freqüência de utilização de transplante de medula óssea, de implantação de cateteres centrais e de nutrição parenteral (KANAMARU *et al.*, 2004).

Infecções fúngicas geralmente ocorrem como processo infeccioso secundário em pacientes que usam antibioticoterapia de amplo espectro e com neutropenia prolongadas. Cerca de um terço dos neutropênicos febris que não respondem a 5-7 dias de terapia antibiótica possui infecção fúngica sistêmica. Estudos de autópsias evidenciam 40% de infecções fúngicas invasivas em pacientes com cânceres hematológicos (BODEY *et al.*, 1992)

Os testes diagnósticos atualmente disponíveis têm baixas sensibilidade e especificidade para diferenciar infecção fúngica invasiva de colonização. Novos métodos microbiológicos para diagnóstico precoce de infecção fúngica invasiva vêm sendo desenvolvidos, mas com resultados inconsistentes (PCR, amplificação do ácido nucléico, pesquisa de antígeno e anticorpo mannan, lisecentrifugação) (YOO *et al.*, 2005; PRELLA *et al.*, 2005; JORDANIDES *et al.*, 2005).

A dificuldade de se diagnosticar precocemente infecção fúngica sistêmica, acrescida do conhecimento de que atraso no início da terapêutica antifúngica reflete-se em resultados clínicos desfavoráveis, apoiam a utilização empírica de antifúngicos em pacientes com neutropenia prolongada associada à febre persistente, apesar do uso de antibioticoterapia de largo espectro (HUGHES *et al.*, 2002).

Candida albicans é um dos principais agentes causadores de infecção nesses casos, sendo comum o envolvimento hepatoesplênico em pacientes com candidemia após quimioterapia. A sintomatologia pode ser escassa até que ocorra recuperação medular.

Aspergillus sp é outro patógeno comum em pacientes imunossuprimidos. Geralmente a infecção ocorre após três ou mais semanas de neutropenia e resulta em alta morbimortalidade, principalmente quando há atraso no diagnóstico. Outros germes, como o *Fusarium sp* ou fungos endêmicos reativados (histoplasmose, blastomicose e coccidioidomicose) devem ser considerados em pacientes imunossuprimidos.

As espécies *Candida krusei* e *Candida glabrata*, resistentes a fluconazol, ainda são incomuns no Brasil (maior incidência após utilização profilática de antifúngicos). Outras micoses emergentes são *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans* e *Blastoschizomyces capitatus* (KANAMARU *et al.*, 2004).

2.1.3.3) Vírus

As infecções virais, principalmente pelo herpes humano, são também comuns nesta população de pacientes. Herpes simples (HSV 1 e 2) são causadores comuns de erupções cutâneas. Pacientes submetidos a transplante de medula óssea apresentam reativação destas infecções em até 80% dos casos. Esses pacientes também apresentam maior risco

de infecção por Herpes zoster, citomegalovirus, vírus Epstein Barr, HHV-6, vírus respiratório do tipo sincicial e influenzae. É também comum o surgimento de quadro clínico atípico, predominando formas mais disseminadas de acometimento (HUGHES *et al.*, 2002; KANAMARU *et al.*, 2004).

2.1.3.4) Micobactérias

Infecções causadas por micobactérias são incomuns em pacientes com neutropenia, mas devem ser consideradas quando estes pacientes estão em uso prolongado de corticóide ou outros imunossupressores (SEGAL *et al.*, 2004).

2.1.4) Tipos de infecções

As infecções nos pacientes neutropênicos febris são classificadas, conforme a forma de apresentação, em: 1) Infecção microbiológica (se existir infecção clínica associada ao isolamento do agente infeccioso responsável pelo processo); 2) Infecção clínica (achado clínico ou radiológico compatível com foco infeccioso, sem, entretanto, isolamento do agente responsável); 3) Infecção oculta (paciente sem evidência clínica ou radiológica de foco infeccioso, associado à ausência de isolamento de germes patogênicos nas amostras coletadas).

Os sítios e tipos de infecções existentes nos pacientes neutropênicos febris variam conforme o autor e a instituição estudada (Tabela 2), sendo esta diferença geralmente determinada pelo tipo de paciente (baixo ou alto risco de complicações), neoplasia e regime quimioterápico utilizado (GIAMARELLOU & ANTONIADOU, 2001; JÁNDULA *et al.*, 2001; ROBBINS, 2005).

2.1.5) Utilização de fator estimulador de colônias de granulócitos

Em 2000, a *American Society of Clinical Oncology* formulou um guia de orientações para utilização do fator estimulador de colônias de granulócitos (FECG). É importante conhecer as indicações para uso do FECG como profilaxia primária, secundária, tratamento da neutropenia prolongada induzida pela quimioterapia ou radioterapia e suas indicações nos casos de neutropenia febril (OZER *et al.*, 2000; OZER *et al.*, 2003):

2.1.5.1) Profilaxia Primária

É indicada para prevenir a ocorrência de neutropenia e, dessa forma, evitar-se a neutropenia febril. Está indicado o emprego de filgrastima (5µg/Kg/dia, usualmente uma

ampola de 300µg, subcutâneo ou endovenoso) em pacientes com risco igual ou superior a 40% para desenvolvimento de neutropenia febril após tratamento quimioterápico:

- Regimes quimioterápicos com risco de neutropenia > 40% no protocolo original;
- Neutropenia pré-existente devido à própria doença (infiltração medular);
- Radioterapia (RT) prévia da pelve ou RT extensa de outras áreas ósseas contendo quantidade importante de medula óssea;
- Passado de neutropenia febril recorrente após uso de doses usuais de quimioterapia ou de doses de menor intensidade;
- Passado de múltiplos esquemas quimioterápicos mielotóxicos.

2.1.5.2) Profilaxia Secundária

A profilaxia secundária (evitar novo episódio de neutropenia febril) só está indicada para pacientes com tumores considerados curáveis (exemplos: tumores de célula germinativa e linfoma). Caso contrário, devem ser inicialmente abordados com ajuste adequado da dose dos quimioterápicos.

2.1.5.3) Neutropenia Febril com critérios de gravidade

É indicada a utilização da filgrastima em pacientes com diagnóstico de neutropenia febril que apresentem inicialmente, ou durante a evolução terapêutica, sinais, sintomas clínicos ou dados laboratoriais que determinem maior risco para complicações infecciosas:

- Pneumonia;
- Infecção fúngica invasiva;
- Neutrófilos < 100/ mm³;
- Hipotensão arterial;
- Disfunção de múltiplos órgãos;
- Sepsis

2.1.5.4) Neutropenia afebril prolongada induzida pela quimioterapia

Está também indicada a utilização do FCEG para pacientes com previsão de neutropenia grave prolongada (neutrófilos < 500/mm³ por tempo superior a 10-14 dias). O tratamento só deverá ser iniciado quando a contagem de neutrófilos for menor que 500/mm³. Este procedimento visa evitar atrasos no tratamento oncológico e, principalmente, evitar exposição prolongada do paciente a um estado imunossupressor.

2.1.6) Avaliação clínica inicial

2.1.6.1) História clínica e exame físico

Todos os pacientes devem ter a história clínica e o exame físico realizados minuciosamente, incluindo o exame da pele (especialmente as regiões de dobras), orofaringe, região perianal, pulmão, abdome, sítios cirúrgicos e de venóclise. É importante lembrar que os sintomas e sinais infecciosos geralmente são discretos. Deve-se evitar o toque retal de rotina.

Diariamente deve-se realizar novo exame clínico cuidadoso com revisão dos sintomas e sinais presentes.

2.1.6.2) Estratificação de risco

Apesar de os fatores associados com evolução clínica desfavorável serem conhecidos há algum tempo (duração e grau de neutropenia), a capacidade de se predizer precocemente o risco de complicações do paciente neutropênico febril (baixo ou alto risco) iniciou-se com o trabalho de TALCOTT *et al.*, (1992). Entretanto, somente em 2000 foi criado um sistema de pontuação, pela MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*), considerado como modelo “padrão”.

Um determinado paciente neutropênico febril é classificado como portador de baixo risco para complicações se apresentar pontuação maior ou igual a 21 (Modelo MASCC).

Os modelos utilizados para estratificação de risco para complicações serão detalhados posteriormente.

2.1.6.3) Propedêutica laboratorial

Deve ser colhido material para a realização de hemograma completo, análise bioquímica (dosagem de transaminases, bilirrubinas, eletrólitos, creatinina e uréia), duas amostras de material para hemocultura, exame de urina rotina e urocultura. Outros materiais para cultura deverão ser considerados apenas em caso de suspeita diagnóstica (coprocultura, culturas de aspirados ou secreções de sítios suspeitos) (HUGHES *et al.*, 2002).

É necessário o monitoramento da função renal a cada três dias. Entretanto, a utilização de anfotericina B exigirá monitoramento mais freqüente da função renal e de eletrólitos.

Com o objetivo de minimizar resultados falso-positivos, a coleta de material para hemoculturas deve ser realizada com técnica asséptica, utilizando-se anti-sépticos antes da venopunção (compostos alcoólicos deverão ser mantidos até a evaporação, enquanto

compostos iodados deverão ser mantidos por dois minutos). O volume de sangue estudado parece ser o fator determinante para aumentar a sensibilidade, devendo ser enviados pelo menos 10 ml (ideal: 20 ml). Não há evidência de que a coleta de mais de duas ou três amostras de sangue, em sítios diferentes, dentro de um período de 24 h, aumente o rendimento diagnóstico da hemocultura (SULLIVAN *et al.*, 2001; HUGHES *et al.*, 2002; KLASTERSKY *et al.*, 2004).

Em pacientes com cateter central, deve-se coletar uma amostra de sangue por esta via. Apesar de todos estes cuidados, apenas 20-30% dos pacientes neutropênicos febris terão o agente causador da infecção identificado (HUGHES *et al.*, 2002).

Pacientes com febre persistente ou com piora clínica secundária ao processo infeccioso necessitam de novas amostras de sangue para hemoculturas (nestes casos, recomenda-se coletar duas amostras a cada 48 – 72 horas).

2.1.6.4) Propedêutica radiológica

RX de tórax (PA e perfil) é obrigatório apenas para pacientes com programação de tratamento ambulatorial e na presença de sintomas respiratórios (exemplos: tosse, dispnéia, dor torácica) (HUGHES *et al.*, 2002). Entretanto, recomenda-se sua realização nos pacientes hospitalizados considerados de alto risco (doença hematológica, provável neutropenia prolongada e usuário de corticosteróide).

Tomografia computadorizada de alta resolução é mais sensível que o Rx de tórax para diagnóstico de pneumonia, mas não deve ser realizada como rotina. Este método também tem maior sensibilidade para auxílio diagnóstico da aspergilose invasiva (múltiplos nódulos pulmonares em pacientes gravemente neutropênicos e com febre persistente). O “sinal do halo”, caracterizado por zona de baixa atenuação devido à hemorragia, é altamente sugestivo de infecção por fungo angioinvasor, mas pode ocorrer em hemorragia alveolar, bronquiolite obliterante, sarcoma de Kaposi, granulomatose de Wegener e angiossarcomas (SOUBANI & CHANDRASEKAR, 2002; SEGAL *et al.*, 2004).

Tomografia computadorizada de abdome é útil na avaliação de pacientes com suspeita de candidemia com acometimento hepatoesplênico, condição manifesta por microabscessos em pacientes febris após a recuperação dos neutrófilos (PAPPAS *et al.*, 2004).

Outros exames radiológicos deverão ser considerados apenas em caso de suspeita diagnóstica.

2.1.7) Tratamento

Febre, em paciente neutropênico, é considerada emergência médica. A eficácia terapêutica melhorou muito desde os primeiros estudos na década de 70 (VISCOLI & VARNIER & MACHETTI, 2005). Inicialmente, era enfatizada a rapidez no emprego da terapia antimicrobiana com largo espectro de ação. Hoje, esta conduta se mantém, mas os estudos direcionam-se para a individualização terapêutica.

2.1.7.1) Tratamento hospitalar ou ambulatorial?

A terapia ambulatorial para paciente neutropênico febril deve ser reservada a centros com experiência em tratamento desta condição, não podendo ser considerada conduta padrão, mesmo no subgrupo de baixo risco para complicação (ROBBINS, 2005)

Para que este programa terapêutico ambulatorial tenha sucesso são necessários: 1) infraestrutura institucional adequada; 2) equipe multidisciplinar treinada e equipada para este regime terapêutico (médicos, enfermeira, farmacêutico e recursos humanos domiciliares); 3) dados epidemiológicos sobre agentes etiológicos prevalentes e seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos; 4) escolha de regime antimicrobiano adequado; 5) monitorização clínica rigorosa; 6) estrutura familiar adequada (motivação e aderência do paciente e dos familiares); 7) transporte adequado e comunicação (telefone) disponíveis; 8) equipe multidisciplinar acessível 24 horas/dia (ROLSTON, 2003).

2.1.7.2) Tratamento antimicrobiano inicial

Pacientes neutropênicos febris devem receber, com a maior rapidez possível, tratamento antimicrobiano de largo espectro (após coleta das culturas). Vale ressaltar que, mesmo se identificado o sítio infeccioso, não se deve estreitar o espectro antimicrobiano durante a fase neutropênica do quadro, devido o risco de infecções sobrepostas (HUGHES *et al.*, 2002).

Várias estratégias terapêuticas têm sido analisadas no tratamento do paciente neutropênico febril (Tabela 3).

Tabela 3: Descrição de estratégias terapêuticas estudadas durante tratamento do paciente neutropênico febril, citando a via de administração do antibiótico e o local do tratamento (hospital ou domicílio).

TRATAMENTO INICIALMENTE HOSPITALAR	TRATAMENTO INICIALMENTE DOMICILIAR
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia antimicrobiana parenteral até resolução do quadro • Terapia antimicrobiana oral até resolução do quadro • Terapia antimicrobiana parenteral, com alta hospitalar precoce em uso de antibioticoterapia parenteral • Terapia antimicrobiana parenteral, com alta hospitalar precoce em uso de antibioticoterapia oral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia antimicrobiana parenteral até resolução do quadro • Terapia antimicrobiana inicialmente parenteral, com terapia seqüencial oral até resolução do quadro • Terapia antimicrobiana oral durante todo o tratamento.

2.1.7.2.1) Antibioticoterapia oral

VIDAL *et al.* (2004) publicaram recentemente metanálise de 15 estudos randomizados comparando antibioticoterapia oral versus parenteral, em pacientes com neutropenia febril. As taxas de mortalidade e de falha terapêutica foram similares nos dois grupos. Os autores concluíram que antibioticoterapia oral (ciprofloxacina 500mg de 12/12 horas associado a amoxicilina/ácido clavulânico 500mg 8/8h) é segura e eficaz para tratamento dos pacientes neutropênicos febris de baixo risco para complicações. O tratamento foi realizado em regime hospitalar (FREIFELD *et al.*, 1999; KERN *et al.*, 1999; VIDAL *et al.*, 2004).

Alguns estudos avaliam o papel das fluoroquinolonas como monodroga oral (exemplos: ofloxacina e moxifloxacina 400mg/dia). Não está autorizado o uso de tais antimicrobianos como terapia padrão, devido à falta de dados científicos consistentes (MALIK *et al.*, 1995; VISCOLI, 2002b; SEGAL *et al.*, 2004).

Paciente alérgico a penicilina deve receber clindamicina em substituição à amoxicilina / ácido clavulânico.

2.1.7.2.2) Monodroga

A IDSA (*Infectious Diseases Society of América*) considera adequados os seguintes antimicrobianos para utilização como monoterapia: 1) cefepima (2g EV 12/12h) é a primeira escolha para pacientes de alto risco sem sinais de gravidade clínica ou dados sugestivos de

infecção por germes Gram-negativos. Pacientes idosos, com insuficiência renal e aqueles usuários de outras drogas nefrotóxicas devem também receber esta medicação; 2) imipenem (500mg EV 6/6h); 3) meropenem (500mg EV 6/6h ou 1g EV 8/8h); 4) ceftazidima (2g EV 8/8h). Esta última opção é desencorajada devido à crescente incidência de germes multirresistentes, que geralmente se observa após a utilização deste agente como monoterapia, além da modesta atividade do mesmo contra determinados patógenos Gram-positivos (*Streptococcus viridans* e enterococos) e Gram-negativos produtores de beta-lactamases. Embora menos comumente utilizada, a combinação piperacilina-tazobactam (4,5g EV, 6/6h), também tem se mostrado eficaz (HUGHES *et al.*, 2002; ROBBINS, 2005).

Apesar da semelhante eficácia entre antibioticoterapia com monodroga e tratamento com agentes combinados, a última opção é preferível em casos de instabilidade clínica inicial em pacientes evoluindo com piora clínica, em infecções complexas (pneumonia, infecções perirretais, pielonefrite, enterocolite, celulite extensa), infecções polimicrobianas e em instituições onde germes multirresistentes são encontrados com frequência (HUGHES *et al.*, 2002).

Não se deve utilizar aminoglicosídeo como monodroga, devido ao alto índice de falha terapêutica.

Os carbapenêmicos são armas terapêuticas importantes contra infecções nosocomiais por bactérias Gram-negativas multirresistentes. Entretanto, estas medicações são indutoras potentes de resistência cruzada, devendo seu uso ser restringido. Vale ressaltar que o ertapenem não oferece cobertura adequada contra *Pseudomonas aeruginosa*, não devendo ser prescrito, como monodroga, para pacientes neutropênicos febris (ROBBINS, 2005).

2.1.7.2.3) Terapia combinada sem vancomicina

Os regimes usualmente estudados contêm a associação de um aminoglicosídeo (gentamicina, amicacina ou tobramicina) com cefalosporina anti-*Pseudomonas* (cefepima ou ceftazidima), carboxipenicilina ou ureidopenicilina (ticarcilina-clavulanato ou piperacilina-tazobactam) ou carbapenêmico (imipenem ou meropenem) (HUGHES *et al.*, 2002).

Prefere-se a associação de cefepima (2g, EV, 12/12h) ou ceftazidima (2g, EV, 8/8h) com gentamicina (5,4mg/Kg, dose máxima de 240mg, de 24/24h).

Não se deve prescrever ceftriaxona como componente beta-lactâmico da combinação terapêutica, devido a sua atividade duvidosa contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Pacientes infectados por germe Gram-negativo resistente e com disfunção renal podem receber a associação de um beta-lactâmico com atividade anti-*Pseudomonas* e quinolona.

2.1.7.2.4) Quando iniciar vancomicina?

Não é preconizado o uso rotineiro de vancomicina em todos os pacientes com neutropenia febril. A adição inicial de vancomicina (1g EV de 12/12h, diluído em 100 ml de soro fisiológico e infundido durante 1 hora) deve ser reservada para pacientes com infecção clinicamente aparente e relacionada a cateter, pacientes com cultura positiva para germes Gram-positivos, antes da identificação do agente e da sua sensibilidade aos antimicrobianos, para pacientes sabidamente colonizados por MRSA ou pneumococo resistente à penicilina/cefalosporina e pacientes que se apresentam com hipotensão arterial ou choque séptico, mesmo sem patógeno ou sítio identificáveis. Alguns autores preconizam o uso inicial da vancomicina também para pacientes com alto risco para infecção por estreptococos do grupo viridans (usuários de antibioticoprofilaxia com quinolonas e portadores de mucosite oral grave). O emprego empírico da vancomicina deve ser por dois a três dias, devendo esta ser suspensa caso as culturas sejam negativas ou evidenciem um agente infeccioso multissensível para o qual possa ser utilizado outro antimicrobiano (HUGHES *et al.*, 2002).

A teicoplanina tem sido estudada como alternativa à vancomicina, devido a sua menor toxicidade renal, mas seu custo é muito elevado. A linezolid e quinupristina-dalfopristina são novos agentes antimicrobianos com ação contra bactérias Gram-positivas que necessitam ser melhor avaliadas (HUGHES *et al.*, 2002; ROLSTON, 2004; ROBBINS, 2005).

Pacientes com passado de reação anafilática grave após uso de penicilina podem receber a associação de vancomicina e aztreonam (2g EV 6/6h) (JONES *et al.*, 1985; RAAD *et al.*, 1996) e aqueles com história de reação anafilática leve (erupção cutânea não complicada, ausência de sintomas respiratórios ou de outras complicações) podem receber esquemas contendo cefalosporina (ANNE & REISMAN, 1995; ROMANO *et al.*, 2004; PICHICHERO, 2005).

2.1.7.2.5) Quando iniciar cobertura para anaeróbio?

Deve-se iniciar cobertura contra germes anaeróbios (metronidazol 500mg EV 6/6h ou clindamiciana 600 mg EV 8/8h) em pacientes com mucosite oral necrotizante, abscesso

peridental, abscesso perianal, tiflíte ou quando for detectada bacteriemia por anaeróbio (HUGHES *et al.*, 2002; ROBBINS, 2005).

2.1.7.2.6) Quando iniciar antifúngico e qual o agente de escolha?

Não existe consenso sobre quem necessitaria de terapia antifúngica e qual a melhor escolha entre as drogas disponíveis (KLASTERSKY, 2004b; de PAUW & PATTERSON, 2005).

Entretanto, deve-se iniciar empiricamente antifúngico em pacientes mantendo febre e neutropenia após 5 - 7 dias de uso de antimicrobianos de largo espectro (KIBBLER, 1997; HUGHES *et al.*, 2002). Esta conduta ganhou ampla aceitação após a detecção de altas taxas de infecções fúngicas durante autópsias em pacientes falecidos por neutropenia febril (CHO & CHOI, 1979).

ROBBINS (2005) recomenda o uso de caspofungina, como terapia de primeira linha, em pacientes neutropênicos febris com suspeita de infecção fúngica.

Entretanto, a anfotericina B de formulação não-lipossomal (0,7mg/Kg/dia) tem sido o agente de escolha em nosso meio. Apesar da alta incidência de eventos adversos, sua indicação decorre do custo elevado dos demais agentes antifúngicos (voriconazol, caspofungina e anfotericina B lipossomal) (HUGHES *et al.*, 2002).

Apesar de sua ineficácia contra *Aspergillus*, *C. krusei* e *C. glabrata*, pode-se utilizar o fluconazol (400mg/dia) ou itraconazol em pacientes que não fizeram profilaxia com antifúngicos, naqueles com tempo estimado de neutropenia inferior a sete dias, na ausência de sintomas de sinusite e infecção pulmonar, sinais clínicos que aumentam a possibilidade de aspergilose (HUGHES *et al.*, 2002). A formulação endovenosa do itraconazol não está disponível no Brasil e sua baixa biodisponibilidade oral torna esta opção pouco confiável em pacientes com infecções fúngicas invasivas.

Como tentativa de reduzir a nefrotoxicidade da anfotericina B desoxicolato, alguns autores preconizam sua infusão contínua, ao longo de 24h. Entretanto, dados farmacocinéticos sugerem que a anfotericina B depende de pico sérico, permanecendo a dúvida quanto à eficácia desta estratégia no tratamento de infecções fúngicas graves, como candidemia ou aspergilose (ERIKSSON & SEIFERT, SCHAFFNER, 2001).

A duração do tratamento antifúngico dependerá do agente isolado e da apresentação clínica, determinada pela interação entre hospedeiro e fungo. Candidemia deve ser tratada por, pelo menos, duas semanas após a última cultura positiva, enquanto que o tratamento da aspergilose invasiva deverá ser mantido durante o período de imunossupressão ou até que a doença esteja em resolução. Se nenhuma infecção fúngica for confirmada, a duração

do tratamento não é tão clara. Alguns autores preconizam a utilização do antifúngico até a resolução da neutropenia, estando o paciente clinicamente estável e sem evidência tomográfica de infecção pulmonar ou intraabdominal. Para paciente com neutropenia prolongada, também sem lesão fúngica evidente, sugere-se suspensão da droga após duas semanas de seu uso (HUGHES *et al.*, 2002).

É necessário retirar o cateter central em casos comprovados de candidemia. Apesar de a candidemia, usualmente, originar-se do intestino, o cateter central está infectado em 26% dos casos, sendo, nesses pacientes, um reservatório secundário de infecção (VIGOUROUX *et al.*, 2006).

2.1.7.2.7) Utilização de antivirais

Não se deve prescrever empiricamente antivirais para pacientes neutropênicos febris, a menos que exista evidência clínica ou laboratorial de infecção viral. Pacientes com lesões cutâneas ou em mucosas sugestivas de herpes simples ou herpes zoster devem receber aciclovir com a intenção de acelerar a cicatrização das lesões e, conseqüentemente, diminuir as portas de entradas para bactérias e fungos (PIZZO, 1999; SEGAL *et al.*, 2004).

Pacientes com doenças hematológicas devem receber aciclovir para tratamento da infecção por herpes simples.

As infecções sistêmicas por citomegalovírus são causas incomuns de febre no paciente neutropênico portador de tumor sólido. O mesmo não se aplica a pacientes transplantados. A medicação de escolha para este patógeno é o ganciclovir ou foscarnet (SEGAL *et al.*, 2004; ROBBINS, 2005).

Deve-se também tratar os casos de infecção respiratória viral quando esta for diagnosticada no início de um episódio de neutropenia febril.

2.1.8) Programação terapêutica durante a primeira semana de terapia

2.1.8.1) Paciente afebril após 3-5 dias de uso de antimicrobiano, com recuperação medular (granulócitos $\geq 500/\text{mm}^3$)

Pacientes considerados de baixo risco, conforme o modelo de pontuação previamente descrito, podem receber alta hospitalar após 48 horas de observação, desde que estejam sem febre por 24 horas. A antibioticoterapia pode ser interrompida em casos de culturas negativas e na ausência de sítio infeccioso evidente. Pacientes com infecção identificada devem ter a antibioticoterapia direcionada (HUGHES *et al.*, 2002).

2.1.8.2) Paciente afebril após 3-5 dias de uso de antimicrobiano, sem recuperação medular (granulócitos < 500/mm³)

Se iniciada a antibioticoterapia endovenosa e o paciente evolui com defervescência rápida (nos primeiros três dias de início do tratamento), na ausência de sítio infeccioso clinicamente aparente e de culturas positivas, está indicada terapia antimicrobiana seqüencial oral (ciprofloxacina associado à amoxicilina / ácido clavulânico). Promover alta hospitalar logo após recuperação da neutropenia (granulócitos > 500/mm³). A antibioticoterapia deve se estender por, pelo menos, sete dias (HUGHES *et al.*, 2002).

Pacientes de alto risco devem manter terapia antimicrobiana endovenosa até a recuperação medular, sendo reservadas mudanças no regime antimicrobiano apenas em casos de piora clínica (pouco provável, dada a lise da febre) ou devido a razões microbiológicas (HUGHES *et al.*, 2002).

2.1.8.3) Febre persistente após 3-5 dias de uso de antimicrobiano

2.1.8.3.1) Paciente com resolução da neutropenia

Deve-se procurar causas não-infecciosas como febre relacionada aos antimicrobianos, a reação transfusional e secundária ao uso de fator de crescimento de granulócitos.

É também importante afastar-se uma causa infecciosa inaparente durante a neutropenia, como o abscesso periretal.

Pacientes estáveis, sem sítio infeccioso evidente, podem ter a antibioticoterapia suspensa (geralmente após sete dias de tratamento), enquanto que aqueles com sítio infeccioso evidente devem receber terapia antimicrobiana direcionada (HUGHES *et al.*, 2002; SEGAL *et al.*, 2004).

2.1.8.3.2) Paciente neutropênico

Pacientes clinicamente estáveis não devem ter o tratamento antimicrobiano modificado apenas pela persistência ou recorrência da febre (HUGHES *et al.*, 2002).

Entretanto, a recorrência da febre em pacientes ainda neutropênicos deve ser observada com cautela. É mandatário um exame clínico cuidadoso, assim como a coleta de material para novas culturas e possível diagnóstico precoce de infecção não coberta.

Pacientes evoluindo com piora clínica (hipotensão, taquipnéia, redução da diurese) devem ter o regime antimicrobiano modificado, com a prescrição de agentes de largo

espectro, como carbapenêmicos e vancomicina (HUGHES *et al.*, 2002; SEGAL *et al.*, 2004; ROBBINS, 2005).

Pacientes com febre persistente e ainda neutropênicos por mais de 5-7 dias devem receber também antifúngico, conforme detalhado anteriormente. Novas coletas de sangue para hemoculturas devem ser realizadas, assim como a complementação de propedêutica radiológica (tomografia de tórax e abdome) (HUGHES *et al.*, 2002; SEGAL *et al.*, 2004; ROBBINS, 2005).

2.1.9) Recomendações terapêuticas conforme estratificação de risco para complicações

2.1.9.1) Pacientes de baixo risco (tratamento hospitalar)

Recomenda-se antibioticoterapia oral com ciprofloxacina (500 mg, 12/12h) associado à amoxicilina/ácido clavulânico (500mg, 8/8h). Entretanto, não está incorreto o uso de regimes antimicrobianos parenterais em monoterapia (cefepima, imipenem, meropenem, ceftazidima ou piperacilina-tazobactam) ou em terapia combinada (cefepima ou ceftazidima associado à gentamicina), apesar de estudos atuais mostrarem aumento de custo e morbidade, sem ganho em eficácia (VIDAL *et al.*, 2004; ROBBINS, 2005).

Após 48 horas de internação, permanecendo afebril e com culturas negativas, o paciente pode receber alta hospitalar com prosseguimento da terapêutica em regime ambulatorial, mesmo que ainda neutropênico. Geralmente são recomendados sete dias de antimicrobiano, mas acredita-se que esses pacientes possam ter a terapia interrompida após recuperação medular (granulócitos $\geq 500/\text{mm}^3$). É importante que exista fácil comunicação do paciente com o médico, a fim de que complicações sejam diagnosticadas de imediato, evitando-se riscos desnecessários (HUGHES *et al.*, 2002; SEGAL *et al.*, 2004; ROBBINS, 2005).

2.1.9.2) Pacientes de alto risco sem complicações

Pacientes classificados como de alto risco devem receber tratamento hospitalar com antibioticoterapia venosa até a lise da febre e recuperação medular (contagem de granulócitos maior que $500/\text{mm}^3$). O regime antibioticoterápico é determinado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) de cada hospital, dada a necessidade de se conhecerem os agentes bacterianos prevalentes em cada instituição, assim como sua sensibilidade aos antimicrobianos.

Deve-se iniciar prontamente a antibioticoterapia, preferencialmente após a coleta das amostras para culturas. A abordagem inicial dos pacientes com neutropenia febril não complicada pode ser através da monoterapia ou de tratamento combinado (beta-lactâmico com atividade anti-*Pseudomonas*), conforme detalhado anteriormente.

2.1.9.3) Pacientes de alto risco com complicações

O tratamento antimicrobiano inicial deve privilegiar a terapia endovenosa combinada, devendo-se acrescentar vancomicina somente conforme detalhado anteriormente.

Geralmente esses pacientes são portadores de doença hematológica em terapia de indução ou pós-transplantados de medula óssea, condições em que se contempla neutropenia prolongada.

Se a lise da febre ocorre precocemente (menos que 3-5 dias), mas o paciente persiste neutropênico, deve-se manter o regime inicial e suspender a vancomicina nos casos em que as culturas sejam negativas.

Se o paciente persiste com febre até 3-5 dias após início do tratamento antimicrobiano, deve-se proceder à coleta de material para novas culturas e: manter o regime antimicrobiano nos pacientes com estabilidade clínica (suspensão da vancomicina em casos de culturas negativas), ampliar o espectro antimicrobiano (carbapenêmico associado à vancomicina) nos casos de piora clínica e avaliar o acréscimo de antifúngicos nos casos de febre persistente após o quinto dia de tratamento.

A monitoração clínica rigorosa é fundamental para satisfatória evolução clínica. Sinais e sintomas, mesmo discretos, devem ser criteriosamente investigados (HUGHES *et al.*, 2002; SEGAL *et al.*, 2004; ROBBINS, 2005).

2.2) Neutropenia Febril – Estratificação de Risco

2.2.1) Critérios utilizados na avaliação de risco em pacientes com neutropenia febril

2.2.1.1) Critérios anteriores

Os primeiros achados associados com aumento no risco de complicações foram o grau e o tempo de neutropenia (BODEY *et al.*, 1966). Pacientes com previsão para resolução da neutropenia em menos de sete dias eram considerados de baixo risco para complicações infecciosas, além de apresentarem defervescência mais precoce e menor incidência de recorrência de febre (0,6%), inferior a 38% nos casos de neutropenia com duração maior que 14 dias (BODEY, 1984; de JONGH *et al.*, 1986; SEGAL *et al.*, 2001).

Vários outros estudos também demonstraram que melhores respostas à antibioticoterapia ocorrem em pacientes que se recuperam da neutropenia (DINUBILE *et al.*, 1988; BUCHANAN, 1993; DONOWITZ *et al.*, 2001).

Observa-se ainda que pacientes com granulócitos $< 100/\text{mm}^3$ apresentam risco aumentado para complicações infecciosas (de JONGH *et al.*, 1986).

Apesar de os fatores associados com maior risco de complicações serem conhecidos há algum tempo, nossa habilidade para prever precocemente o risco do paciente neutropênico febril iniciou-se com as recentes publicações de Talcott e colaboradores (TALCOTT *et al.*, 1988; TALCOTT *et al.*, 1992).

2.2.1.2) Modelos atuais de predição

Tem sido difícil a diferenciação acurada entre pacientes com alto e baixo risco para complicações. Embora não existam critérios universalmente aceitos, avanços recentes têm possibilitado o desenvolvimento de modelos clínicos e estatísticos para predição de complicações com razoável acurácia (DONOWITZ *et al.*, 2001).

2.2.1.2.1) Modelo de Talcott:

TALCOTT *et al.* (1988), em análise retrospectiva de 261 pacientes, criaram um modelo de estratificação de risco capaz de prever, com eficácia e segurança, um subgrupo de pacientes neutropênicos febris com baixo risco para complicações. Tais achados foram confirmados em estudo prospectivo com 444 pacientes com câncer e neutropenia febril. Nesse modelo, aloca-se cada paciente, nas primeiras 24h da internação, em um dos quatro grupos pré-estabelecidos (Tabela 4).

Tabela 4. Descrição do Modelo de Talcott para estratificação de pacientes neutropênicos febris, definindo seus grupos conforme tipo de risco para complicações, características clínicas e mortalidade.

CRITÉRIOS DE TALCOTT				
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Risco	Alto Risco	Alto Risco	Alto Risco	Baixo Risco
Definição	Desenvolvimento de NF durante internação	Paciente ambulatorial ao diagnóstico de NF, mas com co-morbidades*	Ambulatoriais, mas com doença oncológica em progressão	Quando não preenche os critérios do Grupo 1, 2 ou 3.
Características e Morbidade	Geralmente portadores de doença hematológica ou transplantados. 35% de complicações sérias durante NF.	33% de complicações sérias durante o episódio de NF	21% de complicações sérias durante o episódio de NF	Clinicamente estáveis, sem co-morbidades. Geralmente, tumor sólido, recebendo quimioterapia em doses convencionais
Mortalidade	09%**	12%	14%	0%

NF= neutropenia febril

*Co-morbidades importantes: hipotensão arterial, desidratação, insuficiência renal, hepática ou respiratória, alteração do estado mental ou distúrbio hidroeletrólítico.

** No primeiro estudo de Talcott (análise retrospectiva), a mortalidade no grupo 1 foi de 23% e as complicações no grupo 2 e 3 foram 55 e 31%, respectivamente.

O Grupo 4 constitui o de baixo risco, correspondendo a cerca de 40% dos casos de neutropenia febril tratados em centros de tratamento oncológico. Os grupos 1, 2 e 3 formam o grupo de alto risco (TALCOTT *et al.*, 1992).

2.2.1.2.2) Modelo de Talcott modificado

ROLSTON (1998a) subdividiu a classificação original de Talcott em baixo, médio e alto risco. Foi então criado um terceiro grupo, risco moderado, constituído pelos grupos 2 e 3 do modelo original de Talcott.

O autor propôs que este subgrupo (risco moderado para complicação) seria candidato à alta hospitalar após 72 horas de internação.

2.2.1.2.3) Modelo Italiano (Fatores preditivos de bacteriemia em pacientes neutropênicos febris)

VISCOLI *et al.* (1994) avaliaram 834 episódios de neutropenia febril em 771 pacientes, com objetivo de determinar fatores preditivos de bacteremia. A presença de bacteriemia foi considerada como preditora de alto risco para complicações. Utilizaram-se inicialmente 558 episódios de neutropenia febril para determinar modelo capaz de prever presença ou não de bacteremia, então este foi testado em 276 episódios (grupo para validação do modelo). Após análise multivariada, os fatores preditivos de bacteriemia foram agrupados conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 5: Fatores preditivos de bacteriemia em pacientes neutropênicos febris. National Institute for Cancer Research, Genova, Itália, 1994 (VISCOLI, 1994).

FATORES PREDITIVOS FORTES	FATORES PREDITIVOS FRACOS	SEM VALOR PREDITIVO
<ul style="list-style-type: none">• Choque	<ul style="list-style-type: none">• Doença de base	<ul style="list-style-type: none">• Idade
<ul style="list-style-type: none">• Febre alta	<ul style="list-style-type: none">• Tamanho da instituição	<ul style="list-style-type: none">• Sexo
<ul style="list-style-type: none">• Foco infeccioso evidente	<ul style="list-style-type: none">• Antibiótico profilático	<ul style="list-style-type: none">• Grau de neutropenia inicial
<ul style="list-style-type: none">• Neutropenia prolongada		<ul style="list-style-type: none">• Presença de acesso venoso
<ul style="list-style-type: none">• Trombocitopenia		
<ul style="list-style-type: none">• Antifúngico profilático		

A aplicação destes dados em pacientes considerados de baixo risco poderia melhorar a acurácia destes modelos de predição de complicação (VISCOLI, 1998).

2.2.1.2.4) Modelo do M.D Anderson Cancer Center

O *Ambulatory and Supportive Care Oncology Reserch Program* (ASCORP) do Centro Oncológico do M.D Anderson (Texas, EUA) considera como neutropênico febril de baixo risco para complicações pacientes sem co-morbidade importante (que não requerem internação). Como critérios de exclusão utilizam-se: hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg), taquipnéia (FR > 30 irpm), alteração do sensório, insuficiência renal (creatinina > 2,5 mg/dL ou *clearance* < 50ml/min), hipercalcemia não controlada, hiponatremia (sódio < 128mg/dL), elevação das transaminases maior que quatro vezes o valor de referência. Os pacientes necessitariam também estar num raio de 30 milhas (50 Km) do centro, durante episódio de neutropenia febril, serem capazes de seguir tratamentos / orientações médicas, terem telefone no domicílio e, pacientes dependentes, necessitariam de cuidador responsável (ESCALANTE *et al.*, 1997).

Apesar de não terem sido validados em estudo prospectivo, e serem muito dependentes do julgamento clínico, tais critérios de inclusão e exclusão foram utilizados nos estudos ASCORP I e II, sendo evidenciadas altas taxas de resposta no grupo ambulatorial com antibioticoterapia oral, 88 e 90% respectivamente. ESCALANTE *et al.* (1997) concluíram que pacientes neutropênicos febris, classificados como baixo risco, podem receber tratamento ambulatorial, com antibioticoterapia oral, sendo a segurança e eficácia similares às do modelo tradicional de tratamento hospitalar. Entretanto, vale ressaltar que o estudo ASCORP I foi interrompido precocemente, devido a aumento da incidência de complicações no grupo ambulatorial (RUBENSTEIN *et al.*, 1993).

2.2.1.2.5) Critérios da Universidade de Colorado

DAVIS & RAEBEL (1998) classificaram pacientes neutropênicos febris com baixo risco para complicações aqueles que apresentassem todos critérios presentes na Tabela 6.

Tabela 6: Critérios utilizados pela Universidade do Colorado para classificação de neutropênico febril com baixo risco para complicações (Universidade do Colorado, EUA, 1998).

CRITÉRIOS NECESSÁRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO COMO BAIXO RISCO
<ul style="list-style-type: none">• Neutropenia provável < 7 dias• Tumor sólido• Ausência de co-morbidades• Ingesta oral adequada• Suporte familiar / cuidador• Aderência ao tratamento médico proposto• Doença oncológica responsiva• Nadir da neutropenia ≥ 10 dias pós último ciclo de quimioterapia

Estes critérios também não foram validados em estudo prospectivo. Entretanto, três dos itens acima são referentes à necessidade mínima para adequado tratamento antimicrobiano oral em nível ambulatorial (item 4, 5 e 6).

A utilização da duração e do momento da neutropenia febril como variáveis independentes merece questionamento, pois estudos prospectivos, que avaliaram tais itens (TALCOTT *et al.*, 1992; KLASTERSKY *et al.*, 2000), não confirmaram as suspeitas de trabalhos anteriores (BODEY *et al.*, 1966; SICKLES *et al.*, 1975).

2.2.1.2.6) Modelo de pontuação (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer - MASCC*)

Em 2000, desenvolveu-se um sistema de pontuação, após realização de estudo multicêntrico, prospectivo e observacional. Os autores objetivaram identificar pacientes de baixo risco (definido como pacientes com alta probabilidade de resolução do quadro de neutropenia febril sem desenvolvimento de complicações sérias ou óbito). Este estudo foi conduzido pela MASCC, no período de dezembro de 1994 a novembro de 1997, contando com a participação de 20 instituições (15 países). Foram analisados 1139 pacientes. Após análise multivariada dos vários fatores inicialmente considerados como preditores de prognóstico, construiu-se um sistema de pontuação capaz de identificar, com segurança e eficácia, o grupo de baixo risco. Esses preditores independentes do prognóstico foram graduados conforme Tabela 7.

Tabela 7: Modelo MASCC para classificação dos neutropênicos febris.

CARACTERÍSTICAS	PONTOS
Sintomas relacionados à doença de base: ausentes ou discretos	5
Ausência de hipotensão	5
Ausência de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica prévia em caso de neoplasia hematológica	4
Ausência de desidratação	3
Sintomas relacionados à doença de base: moderados	3
Paciente ambulatorial	3
Idade < 60 anos	2

A pontuação máxima adquirida é 26 pontos. Computa-se apenas uma vez o item sintoma relacionado à doença oncológica de base. Caracteriza-se como baixo risco, pontuação maior ou igual a 21. Com esse valor, obteve-se sensibilidade de 80%, especificidade de 71%, valor preditivo positivo de 94%, valor preditivo negativo de 39% e observou-se diagnóstico incorreto em 21% (KLASTERSKY *et al.*, 2000).

2.2.1.2.7) Modelo alemão, segundo AGIHO (Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie – Working Committee Infections in the Hematology and Oncology)

LINK *et al.* (2003) classificaram os pacientes neutropênicos febris em baixo, intermediário ou alto risco para complicação. Os autores definiram estes grupos segundo a provável duração da neutropenia. O local do tratamento (domicílio ou hospital), o regime antimicrobiano, assim como sua via de administração eram determinados somente após esta estratificação de risco. Os pacientes com baixo risco apresentavam provável duração da neutropenia menor ou igual que cinco dias associado a ausência de qualquer fator de alto risco (definido a seguir); 2) Pacientes com risco intermediário compreendia aqueles com duração da neutropenia estimada em 6-9 dias; 3) O grupo com alto risco apresentava provável duração da neutropenia maior ou igual a 10 dias.

Foram considerados fatores de alto risco para progressão infecciosa: hipotensão arterial, insuficiência respiratória, admissão em CTI, coagulação intravascular disseminada, alteração do sensório, insuficiência cardíaca congestiva, sangramento com necessidade de

hemotransfusão, arritmia cardíaca, insuficiência renal, infecção microbiológica, sistema de pontuação MASCC e qualquer outra complicação considerada séria pelo médico assistente.

Segundo os autores, é necessário re-classificar os pacientes, diariamente. Apesar de não existirem dúvidas quanto a necessidade de seguimento clínico rigoroso, mesmo para os pacientes neutropênicos febris classificados como de baixo risco para complicações, essa re-classificação diária enfraquece o valor preditivo desse modelo. Além disso, a utilização da provável duração da neutropenia febril para definição dos grupos de risco merece questionamento, pois KLASTERSKY *et al.* (2000) não evidenciou significância estatística dessa variável em prever complicações em pacientes neutropênicos febris.

2.2.2) Análise comparativa do Modelo de Talcott e o Modelo MASCC

O estudo MASCC realizou, simultaneamente, comparação entre resultados obtidos por seu critério e pelo critério de Talcott, evidenciando que este novo modelo (sistema de pontuação) representaria um avanço quando comparado ao Modelo de Talcott, perdendo para este apenas no item especificidade.

Nesta análise comparativa, ocorreram 59% de erro diagnóstico com o Modelo de Talcott, sendo a sensibilidade de apenas 32%, valor preditivo negativo de 19%, mas especificidade de 92% e valor preditivo positivo de 96% (KLASTERSKY *et al.*, 2000).

PAESMANS (2000), em revisão recente, discute estes dois modelos de predição de complicação no paciente neutropênico febril e conclui que, apesar de serem efetivos na predição de pacientes de baixo risco, necessitam de melhora, assim como sua reprodução em outros serviços, para que, então, possam ser utilizados na prática clínica.

2.2.3) Análise crítica da definição de baixo risco utilizada pelo M.D. Anderson Cancer Center, nos estudos ASCORP I E II

Estes dois estudos prospectivos e randomizados compararam a via de administração dos antimicrobianos (oral versus parenteral) em pacientes neutropênicos febris classificados com portadores de baixo risco para complicações. Os dois grupos de pacientes (grupo oral e grupo parenteral) receberam tratamento em regime ambulatorial.

O estudo ASCORP I foi o primeiro estudo prospectivo que avaliou a possibilidade do tratamento ambulatorial para paciente neutropênico febril. Apesar de interrompido precocemente e evidenciar que tratamento com antibiótico endovenoso é mais seguro, obteve-se taxa de resposta de 88% em grupo ambulatorial utilizando antibioticoterapia oral. Neste estudo, falha terapêutica foi definida como febre persistente (>5 dias) em pacientes com cultura negativa e febre por mais que três dias, quando a cultura era positiva. Resposta

terapêutica foi definida como o desaparecimento das evidências clínicas e laboratoriais da infecção, quando o antibiótico era suspenso e, recorrência, como o reaparecimento da infecção dentro de sete dias, após descontinuação do tratamento (RUBENSTEIN *et al.*, 1993).

O ASCORP I comparou o tratamento com aztreonam (2g, 8/8h, EV - endovenoso) associado à clindamicina (600mg, 8/8h, EV), com ciprofloxacina (750mg, 8/8h, VO – via oral) associada à clindamicina (600mg, 8/8h, VO), em 83 pacientes neutropênicos febris, que preenchiam os critérios de baixo risco dessa instituição.

Os pacientes permaneciam em observação por 6-8 horas e, então, eram encaminhados ao domicílio. Trinta e seis por cento eram portadores de doença hematológica e 93% apresentavam contagem de neutrófilos menor que 500/mm³, sendo que a neutropenia foi definida como contagem de neutrófilos menor que 1000/mm³. Documentou-se infecção em 39% dos casos. A taxa de resposta foi de 95% para o grupo endovenoso, contra 88% no grupo com antibiótico oral ($p = 0,19$). O regime oral associou-se com maior toxicidade renal ($p < 0,05$), e seis pacientes (15%) necessitaram de admissão hospitalar (RUBENSTEIN *et al.*, 1993).

Essa taxa de resposta foi superior às observadas no estudo piloto de Talcott (TALCOTT *et al.*, 1994).

O estudo subsequente, ASCORP II, utilizou os mesmos critérios para inclusão (definição de neutropênico febril de baixo risco para complicações) em 179 pacientes e manteve o mesmo regime antimicrobiano endovenoso. O esquema terapêutico do grupo oral foi modificado, numa tentativa de redução da toxicidade, sendo utilizada ciprofloxacina (500mg, 8/8h, VO) associada com amoxicilina/clavulanato (500mg, 8/8h, VO). Oitenta e nove pacientes receberam antibioticoterapia oral e 90 utilizaram antibioticoterapia endovenosa. Resultados preliminares deste estudo demonstraram 90% de taxa de resposta no braço VO e 87% no braço EV. Pacientes com tumores sólidos tiveram melhor taxa de resposta - 91%, contra 60% detectado nos pacientes com doença hematológica; $p = 0,002$ (ROLSTON *et al.*, 1995).

Nos estudos ASCORP I e II houve predominância de pacientes com neutropenia moderada a graves e portadores de tumores sólidos. Sessenta e cinco por cento dos pacientes do ASCORP II tiveram documentação do sítio infeccioso. No ASCORP II, não ocorreu óbito, nem nefrotoxicidade, independentemente do regime antimicrobiano utilizado (ROLSTON *et al.*, 1995).

ESCALANTE (1997), fundamentado nos estudos (ASCORP I e II), considerou os critérios do M.D. Anderson elegíveis para a seleção de pacientes neutropênicos febris de

baixo risco para complicações. Pacientes com tumor sólido, sem co-morbidades e com provável duração da neutropenia menor que sete dias, poderiam ser tratados em regime ambulatorial, com taxa de sucesso de 90-95%.

2.2.4) Análise crítica do modelo tradicional de tratamento do pacientes neutropênico febril

DINUBILE (1988) relatou que não é sempre necessária antibioticoterapia endovenosa prolongada em paciente internado, até total recuperação da neutropenia.

Nas últimas décadas, com aumento do conhecimento sobre neutropenia febril, observa-se que esta entidade clínica é composta por grupo heterogêneo de pacientes (ROLSTON, 1998b; ROLSTON, 1999).

A estratificação de risco possibilita pesquisa de novas abordagens terapêuticas, com utilização racional dos recursos, redução das complicações médicas (redução da incidência de germes multirresistentes, quase sempre adquiridos em ambiente hospitalar) e produz substancial melhora na qualidade de vida dos pacientes com neutropenia febril (ROLSTON, 1998b).

É necessário conhecer, detalhadamente, a metodologia utilizada em cada trabalho publicado, na tentativa de se definir qual seria o melhor esquema e regime antimicrobiano a ser utilizado (monodroga ou terapia combinada, antibioticoterapia oral ou endovenosa, tratamento ambulatorial ou hospitalar). É de fundamental importância, saber se a estratificação dos grupos ocorreu antes ou após a randomização, pois isto implica em diferentes resultados (FELD, *et al.*, 2002).

TALCOTT *et al.* (1994), em estudo piloto, avaliaram a exeqüibilidade da alta hospitalar precoce com continuidade terapêutica endovenosa em regime ambulatorial. Foram estudados 30 pacientes, considerados como de baixo risco, conforme modelo criado pelos próprios autores, e acrescentados alguns critérios de exclusão como: cultura positiva (hemocultura ou urocultura), pneumonia, infecção no trato urinário, idade maior que 65 anos, tempo entre o domicílio e o hospital maior que duas horas e ausência de disponibilidade de assistência emergencial. Cada paciente recebia tratamento antimicrobiano e era observado internado durante dois dias, sendo então liberado para a continuidade do tratamento no domicílio, se mantivesse os critérios de baixo risco no momento da alta. Esses resultados foram comparados com um grupo de pacientes também de baixo risco, mas internado durante todo o tratamento. Quatro pacientes do grupo ambulatorial apresentaram complicações graves, mas sem óbito. Ocorreu, ainda, elevação significativa no valor da creatinina neste grupo, provavelmente secundária à redução do aporte hídrico, elevando a

atenção para a monitorização da função renal e dos níveis séricos das drogas nefrotóxicas. A taxa de complicação foi de 13% no grupo ambulatorial contra 2% de eventos adversos observados nos pacientes tratados internados. Esses altos índices de complicações e reinternações (30% dos pacientes) podem ser atribuídos, em parte, ao grande número de pacientes portadores de leucemia aguda e com neutropenia prolongada (>7 dias).

Em que pese esse estudo não tenha avaliado a segurança, a qualidade de vida e as implicações farmacoeconômicas do tratamento ambulatorial para pacientes com neutropenia febril de baixo risco, ressalta-se a necessidade de acompanhamento médico rigoroso, mesmo no grupo considerado de baixo risco para complicações, quando decidido pelo tratamento domiciliar.

A aplicabilidade prática deste modelo é questionável, visto as altas taxas de readmissão hospitalar (30%) e a maior incidência de modificação do regime antimicrobiano no grupo ambulatorial, embora sem óbitos.

Dúvidas também existem quando o baixo risco é identificado pelo Modelo MASCC. Sabe-se que 60% dos casos de neutropenia febril têm pontuação maior que 21 (baixo risco para complicação). Entretanto, atualmente, não é conhecido se este modelo mantém seus altos valores preditivos nos pacientes conduzidos em regime ambulatorial com antibiótico oral (VO) ou endovenoso (EV). Este questionamento torna-se necessário, principalmente, para os pacientes com neutropenia prolongada, onde, sabidamente, existe baixa taxa de resposta com antibiótico oral ou venoso. Espera-se grande índice de readmissão para estes pacientes, apesar de serem considerados como portadores de baixo risco de complicação pelo método de pontuação, ressaltando-se que o tempo de neutropenia não foi considerado, neste modelo, como valor preditivo independente.

A necessidade de validação desses modelos, em outras instituições, é reforçada com a publicação recente de CHAYAKULKEEREE & THANLIKITIKUL (2003), que avaliaram retrospectivamente 267 casos de neutropenia febril. Após análise multivariada, apenas sintomas relacionados à doença oncológica, estado oncológico, duração da neutropenia e desidratação constituíram fatores preditivos isolados de complicação. O Modelo MASCC apresentou, nesta população de neutropênicos febris, sensibilidade de 88%, especificidade de 45%, valor preditivo positivo de 52% e valor preditivo negativo de 85%. Os autores concluíram que o método desenvolvido por eles teve melhor acurácia quando comparada ao Modelo MASCC.

O Modelo MASCC foi também aplicado em 80 pacientes internados, na África do Sul. Noventa e oito por cento dos 58 pacientes classificados como de baixo risco (pontuação \geq 21 pontos) recuperaram-se do quadro de neutropenia febril sem complicações, resultado

superior aos 13,6% dos 22 pacientes de alto risco. Não ocorreu óbito no grupo de baixo risco, cuja frequência foi de 36,4% no grupo de alto risco ($p < 0,001$). UYS *et al.* (2004) concluíram que o Modelo MASCC prediz com 98,3% de certeza os pacientes de baixo risco e em 86,3% os com alto risco, sendo a sensibilidade e especificidade do modelo de 95%.

KERN (2006), semelhante a PAESMANS (2000), conclui que os modelos de predição existentes necessitam de melhora, assim como sua reprodução em outros serviços, para que, então, possam ser utilizados na prática clínica. KERN (2006) também relata sobre a importância dos estudos que incluem marcadores bioquímicos, de resposta inflamatória em pacientes neutropênicos febris.

Os modelos atuais de predição não consideram sítio infeccioso e agente etiológico como variáveis importantes para predição de complicações em pacientes neutropênicos febris. Apesar de algumas infecções apresentarem maiores taxas de morbimortalidade (ex: infecções pulmonares extensas), a importância prognóstica do sítio infeccioso é ainda controversa. É importante ressaltar que análise estratificada por sítio infeccioso poderia resultar em inúmeros subgrupos, com resultados não desejados tanto do ponto prático, quanto estatístico.

ELTING *et al.* (1997) agruparam os paciente com neutropenia febril em portadores de infecção simples ou complexa, sendo observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, tanto para a taxa de resposta ao tratamento antimicrobiano quanto para sobrevida. A definição de infecção complexa tem variado conforme o autor, mas geralmente se considera: 1) Infecções em órgãos “maiores” (pneumonia, pielonefrite, gastroenterite, meningite, infecção hepática, osteomielite, pioartrite e endocardite); 2) infecções em partes moles (abscesso perirretal, celulite ou flebite) com dimensão $> 5\text{cm}$ se não apresentar necrose ou infecções em partes moles com necrose (não importa a dimensão); 3) bacteriemia (não aplicado neste trabalho, por não ser disponível a apresentação); 4) sepse. É necessário acrescentar um quinto item, referente à mucosite oral com grau maior que dois, visto que tais pacientes apresentam redução da ingesta oral e, conseqüentemente, estão propensos a maiores incidências de complicações (HYLAND, 1997; BERGER *et al.*, 2004; ESCALANTE *et al.*, 2004).

Estratégia similar deveria ser realizada quanto à estratificação de acordo com agente etiológico encontrado. Dividir os pacientes conforme o tipo de microorganismo (Gram-positivo, Gram-negativo, anaeróbio, fungo, vírus) e sensibilidade antimicrobiana (sensível, intermediário ou resistente) poderia possibilitar estratificação apropriada, enquanto limitaria o número de subgrupos a serem analisados (ELTING, 1998).

2.2.5) Critérios utilizados para avaliação de resposta terapêutica em pacientes com neutropenia febril

Apesar de vários trabalhos estudarem o valor da antibioticoterapia empírica em paciente com neutropenia febril, não existe uniformidade quanto ao antibiótico escolhido e a quais critérios de resposta deveriam ser utilizados (FELD, 1998).

PIZZO *et al.* (1986) consideraram como sucesso terapêutico a sobrevida após a resolução do episódio de neutropenia febril, sem modificação do regime antibiótico original. Consideraram sucesso com modificação quando o paciente sobreviveu ao episódio, mas necessitou de modificação da antibioticoterapia. Falha terapêutica foi definida como morte relacionada ao processo infeccioso (diagnóstico presumido ou documentado). Os pacientes eram avaliados em 72 horas e após o término da antibioticoterapia.

COMETTA *et al.* (1995) descreveram os critérios de respostas utilizados pela EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), sendo esses similares aos desenvolvidos por PIZZO *et al.* (1986). Sucesso terapêutico foi definido como resolução de todos os sinais de infecção, sem qualquer modificação do regime antimicrobiano inicialmente utilizado. Deveria ocorrer lise da febre e, em casos de isolamento do agente responsável pelo quadro infeccioso, este deveria ser erradicado. Falha terapêutica compreende grande grupo de situações: óbito relacionado com infecção, bacteriemia persistente por mais de 24 horas, patógeno resistente aos beta-lactâmicos (independente da evolução clínica). Permitiu-se modificação prematura do regime antimicrobiano, mas considerou-se falha terapêutica quando esta era associada a choque, insuficiência respiratória, coagulação intravascular disseminada ou disfunção de outros órgãos.

Em 1990, o painel de consenso da ICHS (*Immunocompromised Host Society*) definiu diferentes critérios de resposta para diferentes situações clínicas existentes durante episódio de neutropenia febril: infecção microbiológica, infecção clínica e febre de origem indeterminada. Falha terapêutica, de maneira geral, foi definida como modificação do regime antimicrobiano inicial (adição ou troca de antibiótico) ou óbito. Conforme a ICHS, o paciente deveria ser avaliado 3-4 dias após o início da antibioticoterapia empírica e também ao final do tratamento.

ELLIOTT & PATER (1998) observaram que o tipo de critério de resposta utilizado influenciava diretamente no resultado, tanto em avaliação da eficácia do antibiótico utilizado como em identificação de fatores prognósticos adversos.

FELD *et al.* (1998) revisaram os critérios de respostas utilizados em estudos com antibióticos, durante tratamento para neutropenia febril, e concluíram que os critérios da

ICHS eram os mais adequados. Este consenso mostra que são necessários vários parâmetros para avaliação do paciente, incluindo sua resposta clínica, evidência de eficácia microbiológica e sobrevida.

Apesar do aparente consenso sobre quais critérios de resposta devem ser utilizados, estudos recentes, avaliando tratamento antimicrobiano em paciente com neutropenia febril, utilizaram critérios antigos (PIZZO *et al.*, 1986; COMETTA *et al.*, 1995) ou mesmo critérios criados pela própria instituição onde estava sendo realizado o estudo.

Esta falta de uniformidade dificulta a interpretação e a comparação de resultados. Para solucionar esta questão, a MASCC, em simpósio realizado em 1997, avaliou critérios de resposta a serem utilizados em estudos com pacientes neutropênicos febris (obs: membros do ICHS fizeram parte do comitê executivo). Definiram que existia necessidade de avaliação, quanto à resposta terapêutica, em 72 horas, em cinco dias e ao término do tratamento do quadro de neutropenia febril. Considerou-se importante descrever a circunstância em que se realiza a modificação do regime antimicrobiano: febre persistente (três ou mais mensurações da temperatura axilar maior que 38°C em 24 horas); febre persistente em pacientes com sinais de deterioração clínica; razões microbiológicas (pacientes sem deterioração clínica); razões microbiológicas (pacientes com deterioração clínica); piora clínica secundária à infecção; evento adverso associado à droga em estudo; intolerância à droga em estudo, levando à sua descontinuação (FELD *et al.*, 2002).

FELD *et al.* (2002) definiram sucesso terapêutico como resolução do quadro de neutropenia febril sem necessidade de modificação do esquema antimicrobiano inicialmente utilizado e sem necessidade de reinternação (secundário a infecção, toxicidade ou outra razão). Os autores fizeram também menção a novos critérios de resposta que necessitariam de avaliação em novos estudos, tais como qualidade de vida e dados sobre farmacoeconomia.

2.2.6) Perspectivas futuras

2.2.6.1) Medidas para redução de risco de neutropenia febril

2.2.6.1.1) Definição de grupo de alto risco para desenvolvimento de neutropenia febril

Atualmente, indivíduos com risco elevado para desenvolvimento de neutropenia febril beneficiam-se de medidas preventivas como utilização de fator estimulador de colônias de granulócitos, ajuste de dose dos quimioterápicos ou antibioticoterapia profilática.

SCOTT (2002) observou que a presença de pelo menos uma das seguintes características eleva o risco de desenvolvimento de neutropenia febril: idade maior que 65 anos, neoplasia hematológica, episódio prévio de neutropenia febril, concomitância de radioterapia e quimioterapia ou tratamento mielossupressor prévio.

MORRISON *et al.* (2001) analisaram, retrospectivamente, pacientes com linfoma não-Hodgkin em quimioterapia com regime CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona). Após análise multivariada, evidenciaram que idade maior que 65 anos, creatinina superior a 2 mg/dL e utilização de mais que 80% da dose planejada dos quimioterápicos, sem utilização de fator estimulador de colônia, são fatores preditivos independentes para neutropenia febril. O Modelo proposto por MORRISON *et al.* (2001) prediz que 31% dos pacientes maiores que 65 anos, em quimioterapia, desenvolvem neutropenia febril. Este risco eleva-se para 65% se a creatinina for maior que 2 mg/dL.

SILBER *et al.* (1998) criaram modelo de predição de neutropenia baseado na mensuração do número de granulócitos no décimo dia após o primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante em mulheres com câncer de mama. O risco para ocorrência de eventos adversos foi dividido em baixo risco, se paciente apresentava contagem de granulócitos maior ou igual a $1000 / \text{mm}^3$, e alto risco, quando a contagem de granulócitos era menor que $1000 / \text{mm}^3$. Evento adverso foi definido como: desenvolvimento de neutropenia grave (granulócitos inferiores a $250 / \text{mm}^3$), necessidade de redução maior que 15% da dose planejada dos quimioterápicos ou atraso terapêutico maior que sete dias. A taxa de evento adverso, nos seis ciclos quimioterápicos programados, foi de 24% no grupo de baixo risco e de 60% nos pacientes classificados como portadores de alto risco ($p = 0,003$). A incidência de neutropenia febril foi de 40% no grupo de alto risco. Após análise multivariada, observou-se que concomitância terapêutica de quimioterapia e radioterapia também foi fator preditivo independente para evento adverso (risco relativo = 9,48; IC 95% 2,46 a 36,6; $p = 0,011$).

2.2.6.1.2) Utilização de fator estimulador de colônias de granulócitos (FECG)

LYMAN & BALDUCCK (1995) determinaram que o uso profilático de fator estimulador de colônia não é vantajoso economicamente, se o risco de neutropenia febril for menor que 40% para um dado regime terapêutico.

É bem conhecido o fato de que a utilização de FECG reduz o tempo de neutropenia, mas não reduz o tempo de febre, de utilização de antimicrobiano e nem a mortalidade relacionada à infecção (HUGHES *et al.*, 2002).

MOORE *et al.* (2001), utilizando modelo similar ao proposto por SILBER *et al.* (1998), evidenciaram que a utilização do FECG, como profilaxia primária, reduz a incidência de neutropenia febril em pacientes classificados como portadores de alto risco para desenvolvimento de neutropenia febril. O paciente era considerado de alto risco quando a contagem de granulócitos estivesse inferior a $500/\text{mm}^3$ (hemograma realizado no décimo dia após o primeiro ciclo quimioterápico para tratamento adjuvante para câncer de mama).

As indicações para utilização do FECG como profilaxia primária, secundária, em tratamento da neutropenia prolongada, induzida pela quimioterapia ou radioterapia, e suas indicações em casos de neutropenia febril já foram descritas anteriormente.

2.2.6.1.3) Redução da dose dos quimioterápicos

Para reproduzir as taxas de respostas e curas descritas nos trabalhos originais, devem-se utilizar corretamente as doses dos quimioterápicos. Esta preocupação apresenta diferentes magnitudes, conforme o objetivo do tratamento (curativo versus paliativo).

Pacientes que desenvolvem neutropenia febril durante tratamento quimioterápico para doença incurável devem ter a dosagem das medicações reduzida nos ciclos subsequentes, visto que a utilização de fatores estimuladores de colônias de granulócitos, além de não reduzirem a mortalidade, aumentam consideravelmente o custo (OZER *et al.*, 2000).

Outra prática rotineira e preventiva é a redução da dose do primeiro ciclo de quimioterapia paliativa (80% da dose total), para se observar a tolerância e toxicidade do tratamento.

De maneira diferente, os pacientes em tratamento para doenças potencialmente curáveis não devem ter a dose das medicações rotineiramente reduzidas. Apesar de inexistirem dados convincentes relativos ao impacto da manutenção de dose dos quimioterápicos pelo uso de fator estimulador de colônias de granulócitos, acredita-se na importância de se manter a intensidade de dose neste grupo de pacientes para otimização da taxa de resposta e maiores chances de curas (KERN, 2001).

2.2.6.1.4) Antibioticoterapia profilática

A prevenção de infecção no paciente neutropênico vem desafiando oncologistas e infectologistas por décadas. Os especialistas diferem de opinião a respeito de qual paciente deveria ser tratado e qual a antibioticoterapia apropriada. Custo, preferência do paciente, aparecimento de germe resistente e toxicidade relacionada à medicação são fatores que devem ser considerados nesta decisão.

A IDSA não recomenda a utilização de ATB profilático (HUGHES *et al.*, 2002; SULLIVAN *et al.*, 2001), embora alguns autores o utilizem rotineiramente (FIGUEREDO *et al.*, 2000; MARTIN *et al.*, 2005).

GAFTER-GVILI *et al.* (2005) publicaram recentemente os resultados de metanálise desenvolvida a partir de 95 ensaios clínicos que analisaram o uso profilático de ATB em pacientes neuropênicos afebris (a maioria com tumores hematológicos). Os autores concluíram que: ATB profilático reduziu o risco de morte quando comparado ao grupo que utilizou placebo ou não recebeu tratamento antimicrobiano (risco relativo de 0,67); uso de fluorquinolonas reduziu o risco de morte por todas as causas (risco relativo 0,52) assim como a mortalidade relacionada à infecção e à ocorrência de febre. Entretanto, observo-se aumento do risco de eventos adversos, assim como aumento da incidência de colonização por bactérias resistentes no grupo que recebia antibioticoterapia profilática.

Outros dois estudos, publicados recentemente, também analisaram o uso profilático de fluoroquinolona em pacientes oncológicos em programas de tratamento quimioterápico. BUCANEVE *et al.* (2005) e CULLEN *et al.* (2005) observaram, em populações diferentes de pacientes, redução da incidência de neutropenia febril quando se utilizava profilaxia antimicrobiana com fluoroquinolona. No entanto, não existiu efeito protetor contra infecções graves ou redução da mortalidade, além de ser observado maior incidência de efeito colateral no grupo que utilizou antibioticoterapia profilática.

Os antimicrobianos utilizados com mais frequência como profilaxia são o sulfametoxazol associado à trimetoprima e fluoroquinolonas orais. A utilização destes agentes tem reduzido a incidência de infecção por Gram-negativo, mas promove aumento da incidência de infecções por germes Gram-positivos multirresistentes (SEGAL *et al.*, 2004).

SEGAL *et al.* (2004) determinam também que pacientes em uso de fludarabina associada à corticoterapia necessitam receber profilaxia para *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*), com sulfametoxazol associado à trimetoprima (800/160mg, um comprimido pela manhã três vezes por semana).

Toda intervenção antimicrobiana envolve risco de efeitos indesejáveis, incluindo aumento do custo, efeitos colaterais, maior susceptibilidade de infecções entéricas e emergência de organismos multirresistentes (HUGHES *et al.*, 2002; BADEN, 2005).

ROBBINS (2005), assim como determinado pelo protocolo desenvolvido pela IDSA, não recomenda o uso rotineiro de ATB profilático em pacientes neutropênicos.

Na profilaxia contra agentes virais, o aciclovir reduz a incidência de recorrência de herpes simples, em paciente gravemente imunossuprimido, além de reduzir a incidência de

pneumonia por citomegalovírus. Entretanto, sua utilização não deve ser realizada fora de ensaios clínicos (BARBER, 2001).

A profilaxia contra fungos também constitui tema de grande debate. KANDA *et al.* (2000), em metanálise, concluíram que o fluconazol é efetivo em reduzir infecção fúngica superficial, mas não reduziu significativamente a mortalidade relacionada à infecção fúngica, nem mesmo a incidência de fungemia. Numa segunda metanálise, realizada pela Cochrane (2002), a anfotericina B mostrou-se o único antifúngico capaz de reduzir a mortalidade, sendo recomendada como agente de escolha, tanto na profilaxia como no tratamento empírico em casos de neutropenia (GØTZSCHE & JOHANSEN, 2002). BOW *et al.* (2002), em uma terceira metanálise, confirmaram os benefícios da profilaxia antifúngica para os pacientes transplantados com células tronco hematopoiéticas e apontaram outro provável subgrupo de pacientes que também se beneficiaria desta conduta: pacientes neutropênicos, não transplantados, com leucemia mieloide aguda, que receberam terapia de indução com citarabina associada a antracíclico, ou com regimes contendo citarabina em altas doses. Os autores salientaram a necessidade de se definirem os pacientes com alto risco para infecção fúngica.

O CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), o IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) e a *American Society for Blood and Marrow Transplantation* têm recomendado uso de 400 mg de fluconazol diariamente (oral ou endovenoso) para pacientes transplantado, durante período de neutropenia, para prevenção de infecções fúngicas invasivas (DYKEWICZ & JAFFE & KAPLAN, 2000).

Vale ressaltar que VISCOLI *et al.* (2002a) evidenciaram, em análise retrospectiva, correlação entre utilização de profilaxia antifúngica e aumento do risco de bacteriemia (odds ratio 1,2; 95% de intervalo de confiança, 1,07-1,88).

2.2.6.1.5) Cuidados da enfermagem e orientações para o paciente

Atitudes simples como lavar as mãos antes e após contato com os pacientes, anti-sepsia diária da máscara de nebulização e utilização de técnica adequada para punção de acessos periféricos reduzem a exposição dos pacientes a agentes contagiosos. Orientações quanto à higienização pessoal (higiene bucal, cuidados com regiões de dobras como as axilas, região perineal e interglútea) visam a preservação da integridade da pele e das mucosas, reduzindo o número de sítios para infecções oportunistas (BARBER, 2001; SULLIVAN *et al.*, 2001).

WILKINSON (1998) detectou presença de *Stenotrophomonas spp* e *Pseudomonas spp* em água não-carbonatada, não recomendando seu uso pelos pacientes neutropênicos.

Embora não mensurados, os reais benefícios desses cuidados na abordagem dos pacientes neutropênicos são ainda controversos. Entretanto, algumas atividades são de fácil realização e razoáveis para uma boa prática clínica (LARSON & NIRENBERG, 2004).

2.2.6.2) Fatores preditivos futuros

2.2.6.2.1) Parâmetros bioquímicos para estratificação de risco

A concentração sérica de proteínas de fase aguda e citocinas relacionadas à infecção podem prever, precocemente, presença de patógenos invasivos (NIJHUIS *et al.*, 2002).

Proteínas de fase aguda

Hoje, estuda-se o valor diagnóstico da mensuração sérica da proteína C reativa em pacientes neutropênicos febris. Apesar de vários autores relatarem que a proteína C reativa aumenta durante infecção bacteriana em pacientes neutropênicos, seu valor clínico é ainda muito questionado.

Recentemente, avaliou-se se a dosagem da procalcitonina sérica teria valor como marcadora de infecção. Esta proteína, normalmente produzida pela glândula tireóide, encontra-se elevada durante processos infecciosos por motivos ainda não conhecidos (von LILIENFELD-TOAL *et al.*, 2004). Assim como a proteína C reativa, o valor da dosagem da procalcitonina em pacientes neutropênicos febris tem valor questionável, devendo ser considerada como experimental (NIJHUIS *et al.*, 2002; SÜDHOF *et al.*, 2000).

Citocinas

von LILIENFELD-TOAL *et al.* (2004) demonstraram que, em infecção bacteriana, os níveis séricos das interleucinas (IL) 6 e 8 elevam-se antes mesmo das proteínas de fase aguda.

O valor clínico da dosagem sérica das IL 6 e 8 foi avaliado em 72 pacientes neutropênicos febris. von LILIENFELD-TOAL *et al.* (2004) observaram que pacientes neutropênicos febris com dosagem sérica normal de IL 8 e 6 apresentam baixo risco de desenvolvimento de infecção bacteriana (sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%).

NIJHUIS *et al.* (2005) observaram que pacientes neutropênicos febris classificados como portadores de baixo risco para complicações e baixos níveis séricos de IL 8 não necessitariam nem mesmo de antibioticoterapia, devido à excelente evolução clínica. Entretanto, não foram bem estabelecidos os critérios clínicos utilizados para estratificação

de risco entre os neutropênicos, e os pacientes com mucosite oral receberam antibioticoterapia independentemente da classificação de risco.

Atualmente, a dosagem desses marcadores bioquímicos deve, ainda, ser considerada como de caráter experimental (de BONT *et al.*, 1999; KARAN, 2002; NIJHUIS *et al.*, 2002).

Moléculas solúveis de adesão

Desconhece-se, ainda, o valor da detecção de molécula de adesão circulante, durante o quadro de neutropenia febril. SÜDHOFF *et al.* (2000) avaliaram o plasma de pacientes leucêmicos, com neutropenia febril após quimioterapia, dosando selectina E solúvel, molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1) e molécula de adesão vascular celular (VCAM-1). Pacientes neutropênicos febris e com pneumonia evoluíram com elevação significativa de ICAM-1, mas VCAM-1 e selectina E solúvel só elevaram tardiamente, após a resolução da neutropenia.

Até o presente momento, devido à escassez e inconsistência dos dados, estes marcadores bioquímicos não devem ser utilizados na prática clínica para definição de conduta.

2.2.7) Implicação terapêutica dos testes para estratificação de risco

A classificação do neutropênico febril como portador de baixo risco para complicações possibilita desenvolver e estudar novas estratégias terapêuticas: antibioticoterapia com monodroga versus combinação de drogas; tratamento hospitalar com antibiótico oral versus endovenoso; tratamento ambulatorial versus hospitalar.

Durante avaliação inicial de pacientes neutropênicos febris com baixo risco para complicações, é necessário responder duas importantes questões: Antibiótico oral ou endovenoso? Tratamento hospitalar ou ambulatorial?

2.2.7.1) Pacientes com baixo risco para complicação, pelos modelos atuais de predição, devem receber antibioticoterapia oral ou endovenosa?

MALIK & ABBAS & KARIM (1992), em estudo randomizado e prospectivo, compararam ofloxacina (via oral) com antibioticoterapia endovenosa (amicacina associado à carbenicilina ou cloxacilina ou peperacilina) em pacientes com neutropenia febril. Sessenta pacientes no grupo oral e 62 pacientes no grupo parenteral foram tratadas em regime hospitalar durante todo o período de neutropenia febril. As taxas de sucesso terapêutico, critérios da EORTC (COMETTA *et al.*, 1995), foram similares entre os grupos (77% no grupo

em uso de antibiótico oral e 73% no grupo em tratamento parenteral, com $p > 0,05$). Pacientes com recuperação medular menor que sete dias e com febre de origem não determinada apresentava melhores resultados quando comparados aos pacientes com neutropenia prolongada e infecção clínica ou microbiológica. Os autores concluíram que tratamento com ofloxacina via oral é tão efetivo quanto o tratamento combinado parenteral para pacientes com neutropenia febril, especialmente para pacientes com expectativa de neutropenia menor que sete dias. Entretanto, a mortalidade foi de 7%, no grupo com antibioticoterapia oral, e de 10% no grupo endovenoso.

Dois outros estudos, prospectivos e randomizados, também avaliaram a melhor via de antibioticoterapia (endovenosa ou oral) em pacientes internados para tratamento de neutropenia febril com baixo risco, sendo os critérios utilizados para definir baixo risco variaram conforme o autor (FREIFELD *et al.*, 1999; KERN *et al.*, 1999).

FREIFELD *et al.* (1999) conduziram estudo duplo-cego, comparando ceftazidima por via endovenosa, com ciprofloxacina associada à amoxicilina / clavulanato, por via oral. Neutropenia foi definida como contagem de granulócitos menor que $500 / \text{mm}^3$. Incluíram-se apenas pacientes sem co-morbidades importantes e com expectativa de menos de 10 dias de neutropenia. A maioria dos pacientes apresentava tumores sólidos, com duração de neutropenia de 3,4 dias (grupo oral) e 3,8 dias (grupo endovenoso). Alta hospitalar ocorria apenas após lise da febre e recuperação medular. Oitenta e quatro pacientes do grupo oral foram comparados com 79 pacientes do grupo parenteral, evidenciando-se 71% de sucesso terapêutico sem necessidade de modificação no grupo oral, contra 67% no grupo parenteral ($p = 0,48$).

O segundo estudo, Trial XII da EORTC-IATG (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer – International Antimicrobial Therapy Group*), conduzido por KERN *et al.* (1999), comparou ceftriaxona associada à amicacina (via endovenosa) com amoxicilina / clavulanato associada à ciprofloxacina (via oral). Neutropenia foi definida como contagem de granulócitos menor que $1000 \text{ células}/\text{mm}^3$. Baixo risco foi definido como presença de estabilidade clínica e ausência de evidência de sítio infeccioso específico. Foram excluídos pacientes com insuficiência renal, insuficiência respiratória, transplantados e com história de utilização recente de antibioticoterapia. Cerca de 30% dos pacientes eram portadores de doença hematológica. Todos os pacientes permaneceram hospitalizados até a lise da febre e a mediana de neutropenia foi de 6-7 dias em ambos os grupos. Constatou-se sucesso terapêutico em 80% dos pacientes do grupo oral contra 77% do grupo parenteral. Pacientes recebendo antibioticoterapia oral tiveram maior incidência de toxicidade gastrointestinal e, o grupo parenteral, maior taxa de evento adverso relacionado

ao cateter central. Diagnosticou-se bacteriemia em 12% dos casos e 19% dos pacientes permaneceram neutropênicos por mais de 10 dias.

FINBERG & TALCOTT (1999) analisaram esses estudos e concluíram que terapia antimicrobiana oral com ciprofloxacina associada à amoxicilina-clavulanato é tão eficaz e segura quanto a antibioticoterapia endovenosa para tratamento hospitalar da neutropenia febril de baixo risco. Esses autores ressaltaram também que esses dados não deveriam ser extrapolados para tratamento ambulatorial.

LISHNER (2000) questionou a utilização indiscriminada do fator estimulador de colônia de granulócitos (FECG) nos estudos de FREIFELD *et al.* (1999) e de KERN *et al.* (1999), ressaltando sobre a importância em seguir as determinações da ASCO para utilização deste. É importante relatar que 200 episódios de neutropenia febril, do total de 232 analisados por FREIFELD *et al.* (1999), utilizaram fator estimulador de colônia de granulócitos, assim como mais de 60% dos casos do estudo de KERN *et al.* (1999).

BLOT & HÉRON (2000) questionaram sobre o desenho dos estudos de FREIFELD *et al.*, 1999 e de KERN *et al.*, 1999. Conforme BLOT & HÉRON o objetivo primário deveria ser a taxa de falha e não o sucesso do tratamento. Desta forma, o estudo não teria poder estatístico suficiente para considerar a equivalência dos tratamentos.

O EORTC-IATG está conduzindo outro estudo, prospectivo, duplo-cego, randomizado, multicêntrico e multinacional, para avaliar a eficácia da utilização do antibiótico oral em dose única em pacientes neutropênicos febris de baixo risco (Modelo MASCC). Será comparado a moxifloxacina oral com a associação, também oral, de ciprofloxacina com amoxicilina mais clavulanato. Este estudo poderá confirmar a segurança da antibioticoterapia oral, em regime hospitalar, para pacientes neutropênicos febris de baixo risco. Além da comodidade posológica, este estudo também poderá contribuir com subsídios para o tratamento ambulatorial (VISCOLI, 2002b).

KOH & PIZZO (2002) descrevem sobre os potenciais benefícios do tratamento com ATB administrados por via oral: menor custo, menor morbidade e melhor qualidade de vida.

VIDAL *et al.* (2004) publicaram, recentemente, metanálise dos estudos randomizados comparando antibioticoterapia oral versus parenteral para pacientes neutropênicos febris. As taxas de mortalidade foram similares entre os grupos (oral versus parenteral, RR 0,83, IC 95% 0,49 a 1,41, com 2224 pacientes estudados), assim como a falha terapêutica (RR 0,94, IC 95% 0,84 a 1,05, quinze ensaios clínicos estudados). Os autores concluíram que antibioticoterapia oral é segura e eficaz para o tratamento dos pacientes neutropênicos febris de baixo risco para complicações.

Resultados semelhantes foram publicados por BLIZIOTIS *et al.* (2005) em outra metanálise. Foram incluídos oito estudos randomizados comparando antibioticoterapia oral (ciprofloxacina associada a beta-lactâmico) versus ATB parenteral (aminoglicosídeo associado a beta-lactâmico). As taxas de respostas globais e mortalidades foram idênticas em ambos grupos.

2.2.7.2) A terapia antimicrobiana ambulatorial para paciente neutropênico febril é segura e eficaz?

Vários estudos sugerem que pacientes com neutropenia febril classificados como portadores de baixo risco para complicações poderiam ser tratados em regime ambulatorial ou receberem tratamento inicial hospitalar, com alta precoce (Tabela 8).

Tais estudos envolveram número reduzido de pacientes e apresentaram baixo poder estatístico para detectar pequenas diferenças de resultados. A utilização de critérios variados de inclusão e esquemas diversos de antibioticoterapia dificulta a realização de metanálise (SEGAL & WALSH & HOLLAND, 2001).

A decisão de tratar ambulatorialmente esses pacientes requer estudos específicos, assim como avaliação não apenas médica, como também psicossocial e de critérios organizacionais / logísticos, conforme evidenciado por MULLEN *et al.*, 1999. Estes autores observaram que cerca de 30% de todos os pacientes considerados como de baixo risco não foram elegíveis para tratamento ambulatorial por razões não-médicas (insegurança do paciente, moradia distante da unidade de saúde, ausência de telefone, morar sozinho, ausência de plano assistencial).

Como já citado anteriormente, o primeiro estudo prospectivo que avaliou tratamento ambulatorial para pacientes neutropênicos febris foi o ASCORP I, realizado entre jan/89 a maio/90. Neste estudo, o tratamento ambulatorial com antibiótico endovenoso foi mais seguro, mas vale ressaltar a elevada taxa de resposta (88%) observada no grupo com antibioticoterapia oral (RUBENSTEIN *et al.*, 1993).

Para reduzir os efeitos adversos relacionados com o tratamento ambulatorial com antibioticoterapia oral do ASCORP I, os investigadores do M.D. Anderson Center Cancer substituíram a clindamicina pela associação de amoxicilina e clavulanato e reduziram a dose da ciprofloxacina de 750mg para 500mg (ASCORP II). Observaram altas taxas de resposta no grupo oral (90%) e melhor tolerância deste regime antimicrobiano quando comparado ao primeiro estudo (ROLSTON *et a.*, 1995).

MALIK *et al.* (1995) realizaram o primeiro estudo prospectivo, randomizado e multiinstitucional comparando tratamento ambulatorial com regime terapêutico hospitalar em

neutropênicos febris. Foram randomizados 182 pacientes, para tratamento ambulatorial ou hospitalar, utilizando o mesmo regime antimicrobiano (ofloxacina oral) nos dois grupos. A utilização de ofloxacina foi previamente validada pelo próprio autor (MALIK & ABBAS & KARIM, 1992). Incluíram-se pacientes maiores de 16 anos, com provável neutropenia por menos de 7 dias. Foram excluídos pacientes que fizeram uso de antimicrobiano nas últimas 96 horas da inclusão e com co-morbidades que determinariam internação. Considerou-se sucesso de resposta a resolução do quadro de neutropenia febril sem necessidade da modificação do esquema antimicrobiano inicialmente empregado (taxa de 78% para pacientes internados e 77% no grupo ambulatorial). Foram hospitalizados 21% dos pacientes do grupo ambulatorial, com mortalidade de 4% versus 2% (ambulatorial versus hospitalizado). A mediana de neutropenia foi de cinco dias em ambos os grupos e a maioria dos pacientes apresentava febre de origem indeterminada. Esses dados reforçam a necessidade de monitoração clínica rigorosa dos pacientes alocados em regime ambulatorial. As duas principais limitações desse estudo foram: utilização de regime antimicrobiano não usualmente empregado nesta patologia e não-avaliação prospectiva da variável custo-efetividade.

Baseado em MALIK *et al.* (1995) e em TALCOTT *et al.* (1994), pacientes com provável duração da neutropenia febril maior que sete dias e sem possibilidade de seguimento médico rigoroso não deveriam ser classificados como portadores de baixo risco para complicações (ESCALNATE & RUBENSTEIN & ROLSTON, 1997).

ANAISIE *et al.* (1997) publicaram, apenas na forma de resumo, estudo randomizado englobando 183 pacientes neutropênicos febris de baixo risco para tratamento endovenoso hospitalar com ceftazidima associada com amicacina (braço controle) ou para tratamento oral ambulatorial com ciprofloxacina associada com ampicilina e sulbactan (braço experimental). As taxas de respostas foram similares (92% e 91%, respectivamente). Não foi evidenciado óbito em ambos os grupos, mas ocorreram 7% de admissão hospitalar no grupo ambulatorial. Houve redução significativa no custo, a favor do tratamento ambulatorial (custo por episódio de neutropenia: US \$ 1300 para o tratamento oral, versus 1750 para o tratamento parenteral), sendo somado inclusive o custo adicional do paciente admitido devido febre persistente.

HIDALGO *et al.* (1999) publicaram os resultados de estudo, prospectivo e randomizado, comparando tratamento ambulatorial com ofloxacina (400mg, 12/12h, via oral) com regime hospitalar parenteral com ceftazidima associada à amicacina. Como critério de inclusão os pacientes deveriam ser portadores de tumores sólidos, ter o diagnóstico de neutropenia febril induzida por quimioterapia, preencher os critérios de baixo risco de

Talcott, ter escala de “*performance status* ECOG” 0-2 e ter companhia domiciliar durante 24 horas/dia. Foram excluídos pacientes com infecções detectadas e consideradas graves (celulite extensa, pneumonia, meningite, pielonefrite), usuários de antibioticoterapia nas últimas 96 horas e pacientes em regime quimioterápico em altas doses. Os braços do estudo foram bem balanceados com relação à idade, sexo, tipo de neoplasia e regime quimioterápico utilizado. Cem episódios de neutropenia febril foram randomizados e 95 analisados, 47 episódios no grupo parenteral e 48 no grupo oral ambulatorial. Falha foi considerada quando ocorria febre persistente (> 72h) ou quando progressão infecciosa nas primeiras 72 horas, assim como óbito, piora clínica, hemocultura persistentemente positiva ou febre recorrente. A resolução do processo, sem alteração do antimicrobiano inicialmente utilizado, ocorreu, respectivamente, em 88 e 80% dos casos ($p > 0,05$). Um óbito ocorreu no grupo hospitalar e 16% dos episódios no grupo ambulatorial necessitaram de internação hospitalar. Infecção clínica esteve presente em 21% do grupo parenteral contra 16% no grupo ambulatorial. Não foi utilizado fator estimulador de colônias de granulócitos. O grupo ambulatorial teve menor custo e a mediana de neutropenia foi de 3,5 dias no grupo oral, semelhante aos 3,9 dias no grupo parenteral. Os autores concluíram que tratamento ambulatorial com antibioticoterapia oral é eficaz, seguro e mais barato. Entretanto, a dificuldade em se identificar pacientes de baixo risco e a falta de padronização do regime antibioticoterápico oral dificultam a prática rotineira do tratamento ambulatorial em pacientes neutropênicos febris de baixo risco (HIDALGO *et al.*, 1997; HIDALGO *et al.*, 1999).

DAVIS & RAEBEL (1998) analisaram as controvérsias existentes sobre o tratamento ambulatorial para pacientes com neutropenia febril induzida pela quimioterapia. Para estes autores, tratamento ambulatorial com antibioticoterapia oral não deve ser considerado conduta padrão.

A IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), em seu guia de condutas publicado em 2002, considerou a possibilidade de antibioticoterapia oral para tratamento de pacientes neutropênicos febris de baixo risco somente quando não existir sítio infeccioso bacteriano evidente e nem sinais de infecção sistêmica, além da febre. Como alternativa, sugere 24-48h de internação hospitalar para antibioticoterapia parenteral, monitorização clínica rigorosa e pesquisa de sítio infeccioso, para então ser avaliada alta precoce e continuidade terapêutica domiciliar (HUGHES *et al.*, 2002).

BEGUIM *et al.* (2002) publicaram os resultados do Consenso Belga sobre terapia antimicrobiana parenteral em regime domiciliar / ambulatorial, em pacientes neutropênicos febris de baixo risco (Modelo de Talcott e Modelo MASCC). Este regime terapêutico determinou economia de despesas, redução da incidência de infecção nosocomial e

melhora em qualidade de vida. O consenso também é favorável ao tratamento inicial hospitalar para avaliação clínica, realização de exames para pesquisa de sítio infeccioso e monitorização rigorosa por 24-48 horas, quando, então, seria determinada, com segurança, a categoria de risco do paciente. Recomendaram, também, todo esforço para se localizar o sítio infeccioso e pronto início de antimicrobiano de largo espectro. Após esta conduta inicial, pacientes classificados com portadores de baixo risco para complicações poderiam receber alta hospitalar e continuar a terapêutica ambulatorial com regime parenteral.

INNES *et al.* (2003) randomizaram 102 pacientes (126 episódios de neutropenia febril classificados como baixo risco pelo modelo de Talcott, sendo excluídos pacientes com sítio infeccioso evidente e expectativa de duração da neutropenia maior que sete dias) ou para antibioticoterapia oral com ciprofloxacina (750mg, 12/12h) associada à amoxicilina / clavulanato (675mg, 8/8h) ou para regime parenteral com gentamicina associada à piperacilina / tazobactam. Todos os pacientes eram inicialmente internados e, após 24 horas de observação hospitalar, eram reavaliados para definição de alta. A eficácia terapêutica (critérios de resposta da EORTC) foi similar nos dois grupos (90% para o grupo parenteral contra 84,8% no grupo oral, $p = 0,55$). Apenas um paciente do grupo oral evoluiu com piora clínica, ocorrendo dentro das primeiras 24 horas, ainda no regime hospitalar. O estudo sugere que antibioticoterapia oral, em conjunto com alta hospitalar precoce, é alternativa segura e custo-efetiva na condução dos pacientes neutropênicos febris com baixo risco e que permanecem estáveis após as primeiras 24 horas de observação hospitalar.

ROLSTON (2003) analisou o estudo descrito anteriormente, criticando a análise de episódios ao invés de indivíduos e ressalta que esse estudo não teve poder estatístico para detectar diferenças inferiores a 20%. Este autor sugere uma lista de recomendações para que um programa terapêutico ambulatorial tenha sucesso: 1) infraestrutura institucional adequada; 2) equipe multidisciplinar treinada e equipada para este regime terapêutico (médicos, enfermeira, farmacêutico e recursos humanos domiciliares); 3) dados epidemiológicos sobre agentes etiológicos prevalentes e seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos; 4) escolha de regime antimicrobiano adequado; 5) monitorização clínica rigorosa; 6) estrutura familiar adequada (motivação e adesão dos pacientes e familiares); 7) transporte adequado e comunicação (telefone) disponível; 8) equipe multidisciplinar acessível 24 horas.

KLASTERSKY (2004a) considerou antibioticoterapia oral combinada em regime ambulatorial como conduta aceitável para pacientes neutropênicos de baixo risco, reservando a obrigatoriedade de internação apenas para pacientes de alto risco.

Entretanto, ROBBINS (2005) e ROLSTON (2005) afirmaram que tratamento ambulatorial para paciente neutropênico febril deveria ser reservado para centros com experiência com esta nosologia, não considerando, então, o tratamento ambulatorial como conduta padrão, mesmo no subgrupo de baixo risco para complicação.

CHERIF *et al.* (2006) publicaram o resultado de estudo prospectivo, do tipo coorte, avaliando a possibilidade de alta hospitalar precoce, com antibioticoterapia oral, em pacientes neutropênicos febris classificados como baixo risco pelo modelo de pontuação MASCC. Foram analisados 279 episódios de neutropenia febril (191 pacientes) em portadores de neoplasia hematológica, sendo 50% leucemia aguda e 30% linfoma não-Hodgkin. Cento e cinco episódios (38%) eram classificados como baixo risco pelo modelo MASCC (≥ 21 pontos), entretanto 15% desses evoluíram com complicações graves. Observou-se também que 36% dos pacientes classificados inicialmente como baixo risco não eram elegíveis para antibioticoterapia oral. Desta forma, foram excluídos desse subgrupo os pacientes com instabilidade hemodinâmica, com complicações gastrintestinais (dor abdominal, vômitos, diarreia), com dificuldade para deglutição e os pacientes com infecção microbiológicas. Diagnosticou-se bacteriemia em 38% dos casos e 67% dos pacientes apresentavam contagem de neutrófilos inferiores a $100 / \text{mm}^3$. A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo do modelo MASCC foram, respectivamente, 58%, 87% e 84%. Todos os pacientes permaneceram hospitalizados até a lise da febre e aqueles com baixo risco pelo modelo MASCC e sem critérios de exclusão eram encaminhados para o domicílio com antibioticoterapia oral por mais cinco dias. Constatou-se sucesso terapêutico em 95% desses pacientes. O regime antimicrobiano oral utilizado era baseado no tipo de infecção diagnosticado (exemplos: pacientes com infecção em partes moles receberam ciprofloxacina associada a clindamicina e pacientes com febre de origem indeterminada utilizaram o regime ciprofloxacina associada a amoxicilina / ácido clavulânico).

2.2.8) Considerações para o futuro

Terapia baseada em estratificação de risco vem sendo, progressivamente, aceita como “padrão ouro”, existindo, atualmente, várias organizações de reconhecido prestígio internacional que adotam e recomendam tais metodologias (NCCN – *National Comprehensive Cancer Network* e IDSA – *Infectious Diseases Society of America*) (DONOWITZ *et al.*, 2001; HUGHES *et al.*, 2002).

Além de a individualização terapêutica trazer possíveis benefícios farmacoeconômicos, os estudos começam a incluir, em seus objetivos, análise de qualidade de vida (DONOWITZ *et al.*, 2001).

A avaliação, em nosso meio, de modelos de predição de complicação em paciente neutropênico febril é o primeiro passo para a racionalização terapêutica.

Devido às freqüentes modificações das incidências dos agentes infecciosos, assim como o aparecimento de germes multirresistentes e surgimento de novos agentes antimicrobianos, há necessidade constante de revisões e atualizações do tratamento do paciente neutropênico febril (ROLSTON, 1998b; ROLSTON, 1999; KLASTERSKY, 2004a).

Atualmente, os centros especializados em tratamento oncológico buscam mais ativamente identificar o sítio e o agente causador do processo infeccioso no paciente neutropênico febril. Isto tem sido possível graças ao desenvolvimento de novas técnicas propedêuticas, mas ainda permanece duvidoso o impacto desses avanços tecnológicos sobre a mortalidade e o tempo de internação desses pacientes. São necessários estudos bem conduzidos para definição do papel e da relevância de investigação propedêutica mais extensa para detecção do sítio infeccioso em pacientes neutropênicos febris (BILLE, 2000).

2.2.9) Conclusões

O entendimento da neutropenia febril como entidade nosológica heterogênea tem proporcionado o desenvolvimento de modelos de predição para complicações, permitindo um tratamento individualizado com impacto farmacoeconômico positivo.

A definição de grupo de alto risco para desenvolvimento de neutropenia febril tem possibilitado a crescente adoção de medidas preventivas desta nosologia, cuja incidência vêm aumentando em consequência do desenvolvimento de novas drogas quimioterápicas, assim como de novas modalidades terapêuticas no combate ao câncer.

Outros avanços também importantes são a produção de novos e eficazes agentes antimicrobianos, a racionalização do uso dos fatores estimuladores de colônia, o maior conhecimento sobre antibioticoprofilaxia e o aperfeiçoamento das técnicas propedêuticas utilizadas na busca do agente etiológico.

Estudos prospectivos são ainda necessários para esclarecimento da segurança e eficácia dos regimes ambulatoriais com antibióticos orais. A ausência de readmissão hospitalar deve ser analisada, os critérios de seleção de pacientes devem ser claros e bem estabelecidos e detalhes referentes à estratificação de risco devem ser informados com rigor e transparência.

Com vista nos dados detalhados acima, o presente estudo foi construído para analisar a eficácia dos modelos de predição de complicações em pacientes neutropênicos febris (Modelo de Talcott e MASCC) e determinar a importância da exclusão dos pacientes com infecção complexa do grupo classificado como baixo risco pelo modelo de pontuação.

Um novo modelo foi então criado e analisado, denominado Modelo de Pontuação Ajustado pela Complexidade Infecciosa (Modelo PACI). Este, também, estratificaria os pacientes neutropênicos febris como alto risco ou baixo risco para complicações (Alto Risco pelo Modelo PACI = Pontuação MASCC < 21 ou pacientes com pontuação MASCC ≥ 21, mas com infecções complexas; Baixo risco pelo Modelo PACI = Pontuação MASCC ≥ 21 e ausência de infecção complexa).

3 OBJETIVOS

3) Objetivos

3.1) Objetivo Geral

Avaliar modelos de predição de complicações clínicas e determinar a importância da variável infecção complexa nos pacientes oncológicos e neutropênicos febris classificados como portadores de baixo risco no Serviço de Oncologia do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Minas Gerais.

3.2) Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas dos pacientes neutropênicos febris tratados no Hospital Felício Rocho;
- Analisar os pacientes neutropênicos conforme as características oncológicas e presença de co-morbidades à apresentação;
- Descrever os resultados dos exames laboratoriais realizados à admissão;
- Comparar características clínico-oncológica segundo estratificação pela condição infecciosa à apresentação;
- Comparar características clínico-oncológica segundo estratificação pelo tipo de complexidade infecciosa à apresentação;
- Descrever a evolução clínica durante o tratamento da neutropenia febril, com especificação das complicações existentes;
- Descrever os sítios de infecções e agentes etiológicos envolvidos no processo infeccioso, assim como avaliar o perfil de sensibilidade antimicrobiano;
- Avaliar a qualidade do Modelo de Talcott, do Modelo MASCC e do Modelo PACI em prever complicações durante o tratamento do neutropênico febril;
- Avaliar a concordância entre os modelos de predições, utilizando o índice de Kappa;
- Avaliar os possíveis fatores relacionados com óbito em pacientes oncológicos neutropênicos febris;
- Avaliar os possíveis fatores preditivos para internação.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4) Pacientes e métodos

4.1) Desenho do estudo

Estudo prospectivo e observacional.

4.2) Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes com idade maior que ou igual a 18 anos, neutropênicos febris (granulócitos $< 500 / \text{mm}^3$ e temperatura axilar $>$ ou $= 38^\circ\text{C}$) induzidos pela quimioterapia ou radioterapia, admitidos no Hospital Felício Rocho, no período de março/04 a dezembro/04, e que concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram aceitos como critérios de inclusão febre documentada apenas pelo paciente (no domicílio) e neutropenia documentada dentro de 24 horas após a internação.

4.3) Critérios de exclusão

Seriam excluídos os pacientes que não concordassem em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. e, também, aqueles que tiveram interrupção não-planejada do seguimento (exemplo: desejo do paciente).

4.4) Metodologia

4.4.1) Tratamento do neutropênico febril

Administrou-se antibioticoterapia venosa de largo espectro a todos pacientes, consistindo usualmente da associação de ceftazidima e gentamicina ou cefepima como monodroga. Em caso de informações clínicas adicionais, acrescentou-se cobertura antimicrobiana extra, conforme já descrito.

A utilização de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) seguiu as recomendações da ASCO (Anexo C).

4.4.2) Avaliação laboratorial a admissão hospitalar

Os exames laboratoriais, radiológicos e culturas foram solicitados pelos plantonistas ou médicos assistentes e foram realizados após o diagnóstico de neutropenia febril, nos pacientes internados, ou coletados à admissão hospitalar, se paciente fosse originalmente procedente do domicílio.

4.4.3) Avaliação clínica de acordo com critérios MASCC

Nas primeiras 24 horas da admissão, todo paciente com diagnóstico de neutropenia febril era avaliado pelo investigador e quando preenchia os critérios de inclusão e não preenchia os critérios de exclusão era admitido no estudo e classificado de acordo com as variáveis do estudo MASCC (KLASTERSKY et al., 2000):

Dados clínico-oncológico

- Idade (< 60 anos; ≥ 60 anos);
- Sexo (homem; mulher);
- Escala de “*performance status* ECOG” (Avalia a morbidade do câncer):
 - Escala de “*performance status* ECOG” = 0: paciente ambulatorial, sem restrições.
 - Escala de “*performance status* ECOG” = 1: pacientes com restrições leves, relacionadas ao câncer.
 - Escala de “*performance status* ECOG” = 2: paciente ainda autônomo para atividades básicas, mas com restrições, entretanto permanece acamado menos que 50% do tempo.
 - Escala de “*performance status* ECOG” = 3: paciente acamado por mais que 50% do tempo, mas ainda realizando algumas atividades básicas.
 - Escala de “*performance status* ECOG” = 4: paciente completamente dependente de cuidador, permanecendo acamado durante todo o tempo.
 - Obs: Esta variável foi categorizada como Escala de “*performance status* ECOG” ≥ 2 ou <2
- Tipo de tumor:
 - hematológico: leucemias, linfomas e mieloma múltiplo;
 - sólido: demais tumores;
- Intensidade de sintoma relacionado à doença:
 - ausência: paciente sem sintomas relacionados ao câncer
 - leve-moderado: paciente consegue realizar suas atividades básicas apesar das restrições
 - grave: paciente necessita de auxílio para realização de atividades básicas
- Forma e indicação do tratamento oncológico:
 - quimioterapia adjuvante: Tratamento realizado após tratamento cirúrgico com objetivo curativo. O paciente não apresenta qualquer evidência de neoplasia

maligna detectável pelo exame físico e por exames complementares indicados para cada caso.

- quimioterapia neoadjuvante: Tratamento objetivando a redução de tumores loco-regionalmente avançados, que são, no momento, irresssecáveis ou não.
 - tratamento curativo: Quando a quimioterapia ou radioterapia representa o principal tratamento, podendo ou não, estar associada à cirurgia. Este tratamento tem finalidade de curar pacientes com neoplasias malignas.
 - quimioterapia paliativa com resposta: Pacientes que se apresentam com doença avançada para qual não existe outra alternativa terapêutica. Responsiva é definida como:
 - Se doença mensurável: ausência de surgimento de novas lesões, redução das lesões existentes ou estabilização das dimensões dessas.
 - Se doença não mensurável: redução dos sintomas relacionados à doença conseqüentes ao tratamento quimioterápico ou radioterápico.
 - Quimioterapia paliativa com progressão tumoral: quando não preenche os critérios de doença responsiva.
 - indução pré-transplante: quimioterapia utilizada pré-transplante
 - radioterapia;
 - terapia combinada: utilização de quimioterapia concomitante com radioterapia.
- Utilização de fator estimulador de colônias de crescimento (sim; não);
 - Profilaxia antimicrobiana (sim; não);
 - Local do diagnóstico de neutropenia febril (domicílio; hospital);
 - Temperatura (< 39°C; ≥ 39°C);
 - Duração da febre antes do diagnóstico de neutropenia febril (< 24 horas; ≥ 24 horas);
 - Modelo de Talcott:
 - grupo 1 – diagnóstico de neutropenia realizado durante internação hospitalar;
 - grupo 2 – diagnóstico de neutropenia realizado ambulatorialmente, mas paciente apresenta co-morbidades graves. Obs: Pacientes que apresentavam, à internação, evidência de infecção complexa eram classificados como grupo 2 de Talcott, mesmo se o processo infeccioso não estivesse acompanhado de sinais clínicos determinantes de gravidade;
 - grupo 3 – diagnóstico de neutropenia realizado ambulatorialmente em pacientes com progressão tumoral;

- grupo 4 - quando não preenchia nenhuma das condições acima;
- Modelo de Talcott dicotomizado:
 - 1, 2 ou 3- alto risco
 - 4 - baixo risco
- Modelo MASCC:
 - baixo risco se ≥ 21 pontos
 - alto risco se < 21 pontos

Co-morbidades

- Perda de peso (não; sim – perda maior que 5% do peso em menos que um mês);
- Terapia antifúngica prévia (não; sim – qualquer utilização prévia de terapia antifúngica, por via oral ou endovenosa, relacionada ao tratamento oncológico);
- Terapia anti-retroviral (sim; não);
- Episódio prévio de neutropenia febril (sim; não);
- Cirurgia recente (não; sim – cirurgia realizada em menos que seis semanas);
- Insuficiência coronariana ou insuficiência cardíaca congestiva (não; sim – pacientes com diagnóstico prévio realizado por cardiologista ou que apresenta alterações ecocardiográficas e/ou sintomatologia clínica compatível com este diagnóstico);
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (não; sim – se diagnóstico prévio ou alterações radiológicas compatíveis com o diagnóstico);
- Diabetes mellitus (sim; não);
- Insuficiência renal crônica (não; sim – se diagnóstico prévio);

Exame físico

- Hipotensão arterial (não; sim – pressão arterial sistólica < 90 mmHg);
- Pulso (< 120 ; ≥ 120 batimentos cardíacos por minuto);
- Frequência respiratória (< 24 ; ≥ 24 incursões respiratórias por minuto);
- Sítio infeccioso evidente (sim; não);
- Alteração do sensório (não; sim – qualquer alteração do nível de consciência);
- Sangramento requerendo reposição venosa (sim; não);
- Desidratação (não; sim – requerendo reposição venosa);

Exames laboratorias

- Contagem de neutrófilos (< 100 ; ≥ 100 /mm³);

- Creatinina sérica (< 2; ≥ 2 mg/dL);
- Bilirrubina total (< 2; ≥ 2 mg/dL);
- Alteração radiológica:
 - Ausência de alterações
 - Alterado devido ao tumor
 - Alterado devido a co-morbidades (DPOC, ICC)
 - Alterado devido a infecção

4.4.3) Variáveis do estudo MASCC, mas categorizadas diferentemente

- Hemoglobina (≥ ou < 9g/dL, diferente dos valores > ou < 8 g/dL proposto pelo MASCC, em função deste parâmetro, hemoglobina ≥ ou < 9 g/dL, ser utilizado como definidor de transfusão no Hospital Felício Rocho);
- Plaquetas (≥ ou < 20.000 / mm³, diferente dos valores do estudo MASCC, ≥ ou < 5.000 / mm³. No Hospital Felício Rocho, utiliza-se este ponto de corte para definição de transfusão de plaquetas);
- Albumina (≥ ou < 3,5 g/dL, devido este ser considerado o valor inferior da normalidade, diferente do corte utilizado pelo estudo MASCC, ≥ ou < 2,5 g/dL)

4.4.3.1) Categorização da infecção conforme sua complexidade:

- **Febre de origem indeterminada:** ausência de evidência de sítio infeccioso;
- **Infecção simples:** evidência de sítio infeccioso que não preenche os critérios de infecção complexa;
- **Infecção complexa:** A infecção era classificada como complexa quando existia qualquer uma das condições abaixo:
 - infecções em órgãos “maiores”
 - pneumonia, pielonefrite, gastroenterite, meningite, infecção hepática, osteomielite, pioartrite e endocardite;
 - infecções em partes moles (exemplos: abscesso perirretal, celulite ou flebite)
 - se ausência de necrose: necessário ter dimensão > 5cm;
 - se presença de necrose: qualquer dimensão;
 - mucosite oral com grau maior que 2;
 - sepse: presença de disfunção em um ou mais órgãos vitais secundário ao processo infeccioso;

- presença de bacteriemia (informação não disponível à apresentação, não sendo então avaliado quando os dados referem-se à avaliação inicial).

4.4.4) Outras variáveis analisadas neste estudo

- Tempo entre diagnóstico de neutropenia febril e início da antibioticoterapia (\geq ou $<$ seis horas). Foi considerado que seis horas seria tempo suficiente para a pessoa chegar no hospital, ser atendida no Pronto Socorro, coletar culturas e então iniciar a antibioticoterapia. Para os pacientes internados, seria o tempo entre diagnosticar neutropenia febril, coletar culturas e iniciar antibioticoterapia.
- Regime quimioterápico utilizado:
 - Dose alta: regime quimioterápico de indução pré-transplante de medula óssea ou esquemas que induzem mais que 40% de neutropenia febril;
 - Dose não-alta: demais esquemas;
- Distúrbio hidroeletrólítico:
 - não;
 - sim: dosagem dos íons (sódio, potássio, magnésio, cloro) diferente dos valores de referência;
- Número de sítios infecciosos à apresentação: variável contínua
- Número de sítios infecciosos à evolução: variável contínua;
- Presença de distúrbio gastrointestinal (sim ou não);
- Recorrência da febre:
 - não;
 - sim, durante neutropenia;
 - sim, após recuperação medular, definida como contagem de granulócitos maior que ou igual a 500 mm^3 e de plaquetas maior que ou igual a $50.000 / \text{mm}^3$;
- Tratamento inicial ambulatorial para neutropenia febril (não; sim);
- Regime antimicrobiano inicial:
 - monodroga;
 - duas drogas, sem vancomicina;
 - duas drogas, com vancomicina;
 - três ou mais drogas;
- Mudança da antibioticoterapia (não ou sim):
 - não;

- sim:
 - febre persistente (três ou mais mensurações da temperatura axilar maior que 38°C em 24 horas) sem deterioração clínica;
 - febre persistente em pacientes com sinais de deterioração clínica;
 - razões microbiológicas em pacientes sem deterioração clínica;
 - razões microbiológicas em pacientes com deterioração clínica;
 - piora clínica secundária à infecção sem entretanto isolamento do agente infeccioso e ausência de febre persistente;
 - evento adverso associado ao antibiótico;
 - sem justificativa;
- Uso de antifúngico durante o tratamento da neutropenia febril (sim; não);
- Hemotransfusão não relacionada a sangramento prévio (sim; não)
- Tempo de antibioticoterapia: número de dias, como variável contínua;
- Momento da primeira complicação
 - <72 horas;
 - ≥ 72 horas ainda neutropênico;
 - ≥ 72 horas com medula já recuperada, definida como número de granulócitos superior ou igual a 500 / mm³ e de plaquetas maior que ou igual a 50.000 / mm³;
- Soroterapia prolongada (não; sim – tempo de soroterapia maior que 72 horas);
- Necessidade de cuidados hospitalares intensivos
 - não;
 - sim – presença de qualquer das seguintes características: insuficiência respiratória, definida como necessidade de oxigênio suplementar associado ou não à ventilação mecânica, frequência respiratória > 24 irpm ou PaO₂ < 60 mmHg, internação em CTI, hipotensão arterial, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e / ou sepse;
- Antibiógrama da urina
 - ausência de germes;
 - germe sensível ao antimicrobiano utilizado;
 - germe resistente ao antimicrobiano utilizado;
- Antibiógrama do sangue
 - ausência de germes;
 - germe sensível ao antimicrobiano utilizado;
 - germe resistente ao antimicrobiano utilizado;

- Antibiograma de material coletado em outro sítio
 - ausência de germes;
 - germe sensível ao antimicrobiano utilizado;
 - germe resistente ao antimicrobiano utilizado;
- Mucosite oral foi definida como inflamação das membranas mucosas da cavidade oral ou orofaríngeas caracterizadas por eritema, edema, atrofia ou ulcerações, classificada conforme a World Health Organization Index:
 - 0 = ausência de alterações na mucosa oral ou orofaríngea;
 - 1 = eritema em mucosa oral ou orofaríngea associada à dor;
 - 2 = presença de úlcera em mucosa oral ou orofaríngea, mas paciente ingere sólidos normalmente;
 - 3 = presença de úlceras em mucosa oral ou orofaríngea, em pacientes que requerem dieta preferencialmente líquida;
 - 4 = presença de úlceras em mucosa oral ou orofaríngea, em pacientes com dieta oral limitada até para líquida;
- Condição infecciosa à apresentação:
 - infecção microbiológica, se infecção clínica associada ao isolamento do agente infeccioso responsável pelo processo;
 - infecção clínica, quando existia dado clínico ou radiológico diagnóstico do sítio, mas sem isolamento do agente responsável;
 - infecção oculta, nos casos de ausência de evidência clínica e ausência de isolamento de germes patogênicos.
- Modelo PACI (Modelo de Pontuação Ajustado pela Complexidade Infecciosa):
 - Alto Risco = Pontuação MASCC < 21 ou pacientes com pontuação MASCC ≥ 21, mas com infecções complexas;
 - Baixo Risco = Pontuação MASCC ≥ 21 e ausência de infecção complexa.

4.4.5) Seguimento Clínico

Todos os pacientes foram acompanhados diariamente pelo investigador até o momento da alta hospitalar e aqueles indivíduos que recebiam prescrição domiciliar de antimicrobiano eram contactados, por telefone, ao final do tratamento antimicrobiano oral, para se avaliar recorrência da febre ou não, presença de efeitos colaterais ou de qualquer outra complicação.

Durante toda a internação eram observadas a curva térmica (temperatura axilar de 4/4h) e exame físico diário (Anexo B). Exames laboratoriais eram anotados, conforme

solicitados pelos médicos assistentes, e foram notificados todos os casos de complicações, definida como qualquer alteração clínica que determina aumento da morbimortalidade: necessidade de soroterapia prolongada (definido como \geq três dias de soroterapia); surgimento ou piora de distúrbio hidroeletrólítico com necessidade de correção parenteral; troca do regime antimicrobiano inicial (era aceito ajuste do antimicrobiano até 24 horas da admissão; entretanto, quando esta alteração estava relacionado com efeito colateral do antimicrobiano ou piora clínica, era considerado como complicação); arritmia cardíaca; insuficiência cardíaca restritiva ou congestiva; alterações em ECG; insuficiência renal (creatinina maior que 2,0 mg por decilítros em pacientes com função renal previamente normal) recorrência da febre; surgimento de novos sítios infecciosos; insuficiência respiratória (se frequência respiratória > 24 irpm, utilização de oxigênio suplementar ou $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg); alteração do sensório; alteração da função hepática; presença de sangramento; desenvolvimento de plaquetopenia grave (plaquetas inferiores a 20.000 mm^3) distúrbio gastrointestinal; re-hospitalização; necessidade de cuidados hospitalares intensivos; sepse; óbito.

4.5) Análise estatística

Os 60 episódios de neutropenia febril incluídos neste estudo foram analisados com relação às suas características clínico-oncológica, assim como incidência de complicações, duração da internação, sítio infeccioso, agente etiológico isolado, condição e complexidade infecciosa à apresentação. Foram utilizadas metodologias adequadas para análise de tabelas de contingência, análise de variância e metodologia não-paramétrica, através do teste de hipóteses de Kruskal Wallis. O nível de significância estatística adotado foi 5% (p menor que 0,05) e os dados foram analisados no *software* SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 12.

Para análise do objetivo primário do estudo, avaliação comparativa dos modelos de Talcott, Modelo MASCC e Modelo PACI (Alto Risco pelo Modelo PACI = Pontuação MASCC < 21 ou pacientes com pontuação MASCC ≥ 21 , mas com infecções complexas; Baixo risco pelo Modelo PACI = Pontuação MASCC ≥ 21 e ausência de infecção complexa), foi realizado estudo de acurácia, avaliando a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo. Foi utilizando índice de Kappa, para avaliar a concordância entre os modelos, e os critérios de Landis & Koch, para interpretação deste índice.

Na análise dos objetivos secundários (fatores associados à necessidade de internação e ao óbito) utilizou-se a metodologia de regressão logística. Os dados deste

estudo foram classificados como dados logísticos na situação de separação quase completa (ALBERT & ANDERSON, 1984). Foi, então, utilizado ajustamento *ad-hoc* (NACLE, 2004).

4.5.1) Análise da qualidade dos testes estudados

Na análise de qualidade dos testes utilizados para prever complicações em pacientes neutropênicos febris, empregou-se a variável “necessidade de internação” para comparação dos modelos. Os 60 episódios de neutropenia febril foram acompanhados diariamente e, ao término do tratamento da neutropenia febril, foram avaliados retrospectivamente, pelo mesmo pesquisador, quanto à real necessidade de internação. O paciente que apresentasse qualquer um dos parâmetros clínicos ou laboratoriais descritos na Tabela 9 foi considerado como portador de necessidade de internação.

Os pacientes eram então classificados como neutropênicos febris com ou sem necessidade de internação hospitalar. O melhor modelo seria aquele que não classificasse como baixo risco paciente que necessitasse de internação e não classificasse como alto risco paciente que não apresentasse necessidade de internação.

4.5.2) Concordância entre os modelos de predições de complicações

Realizou-se estudo de concordância entre o Modelo de Talcott, o Modelo MASCC e o Modelo PACI utilizando-se o índice de Kappa para avaliar a concordância e os critérios de Landis & Koch para interpretação deste índice (Tabela 10).

Tabela 10: Critérios de concordância definidos por Landis & Koch (1977) para interpretação do índice de Kappa

ÍNDICE DE KAPPA	GRAU DE CONCORDÂNCIA
< 0,00	Pobre
0,00 – 0,20	Muito leve
0,21 – 0,40	Leve
0,41 – 0,60	Moderado
0,61 – 0,80	Substancial
0,81 – 1,00	Quase perfeito

4.5.3) Análise univariada e multivariada das possíveis co-variáveis relacionadas ao óbito

Os métodos de regressão logística univariada e análise de tabelas de contingência são semelhantes para avaliar associação entre uma co-variável e um evento de interesse, neste caso, o óbito por neutropenia febril. No entanto, o primeiro método não é eficiente quando se observa em uma casela da tabela de contingência um valor nulo. Isto é devido à não existência dos estimadores de máxima verossimilhança obtidos neste método. Contudo, a análise por tabelas de contingência, utilizando os teste Qui-quadrado, ou Exato de Fisher é válida. A Tabela 31 apresenta os resultados dos testes de associação.

O papel principal da análise univariada é identificar as co-variáveis que têm maior importância para explicar a variação do evento de maior interesse; neste caso, o óbito por neutropenia febril. A análise de tabelas de contingências é adequada para avaliar se uma co-variável está estatisticamente associada a um evento de interesse. Este método é equivalente à análise via modelos de regressão logística. Estes modelos são os mais utilizados para análise de dados categóricos. No entanto, os estimadores utilizados por estes modelos são obtidos pelo método de estimação de máxima verossimilhança. No entanto, estes estimadores só existem para os dados classificados como *overlap*. Neste trabalho, os dados são classificados como dados logísticos na situação de separação quase completa. Sendo assim, não existe estimadores de máxima verossimilhança e, conseqüentemente, não foi possível obter a medida de efeito conhecida como odds ratio. A literatura estatística aponta dois caminhos. O primeiro é utilizar o método de regressão logística exata. Os resultados da análise univariada dos dados obtido por este método são apresentados na Tabela 33.

Os modelos de regressão logística são utilizados para determinar os fatores que estão associados a um evento de interesse. O método de estimação dos parâmetros do modelo de regressão logística é a Função de Máxima Verossimilhança. Ao maximizar a Função de Máxima Verossimilhança, obtêm-se as estimativas do parâmetro do modelo. ALBERT & ANDERSON (1984) mostraram que os conjuntos de dados logísticos podem ser classificados em três categorias, sendo: *Overlap*, Separação completa e separação quase completa. Os mesmos autores mostraram que os estimadores de máxima verossimilhança não existem para as categorias de Separação Completa e Separação quase-completa.

Observe-se que, entre as co-variáveis avaliadas, 18 apresentaram valor nulo em tabela de contingência 2 x 2. Neste caso, os dados caracterizam-se como sendo dados logísticos na situação de separação quase-completa. Esta situação é identificada quando se cruza uma co-variável categórica com uma variável resposta binária e verifica-se uma

casela com valor nulo, ou seja, zero. Este fato é provado na dissertação de mestrado (2004), de autoria de Denise Pimenta Nacle, apresentada ao Departamento de Estatística da Universidade Federal de Minas Gerais. A mesma autora, propõe uma forma alternativa para análise desses dados. Tal proposta consiste em se retirar, aleatoriamente, uma observação de uma das caselas não-nulas (com mesmo valor da co-variável ou da variável resposta) e adicioná-la à casela nula. No caso mais simples, onde uma única co-variável causa a situação de separação quase completa, é preferível mudar o valor dessa variável explicativa (Proposta de NACLE). No caso deste estudo, em especial, têm-se 18 co-variáveis que causam essa situação, das quais, cinco co-variáveis apresentaram associação significativa, (p -valor $< 0,05$), na análise univariada através do teste qui-quadrado. Sendo assim, é indicado que se troque o resultado da variável resposta. Dessa forma, ao se trocarem os resultados, cria-se um óbito artificial; no entanto, torna-se possível o uso do modelo de regressão logística na sua forma usual, que se encontra implementado nos *softwares* estatísticos disponíveis.

A variável de interesse, presença ou não de óbito, é categórica binária; portanto, utilizou-se a metodologia de regressão logística binária.

A variável resposta foi categorizada como 1 (óbito – definido como morte relacionada ao episódio de neutropenia febril) e 0 (não-óbito – definido como pacientes que não morreram e, também, foi incluído neste grupo os dois pacientes que evoluíram para óbito devido a progressão da doença, não existindo correlação entre o episódio de neutropenia febril e aumento do risco para esses óbitos). As co-variáveis incluídas nesta análise foram todas que tiveram probabilidade de significância inferior a 0,25. Em uma análise univariada, é recomendável o uso de nível de significância de até 0,25. Em um estudo para regressão logística, MICKEY & GREENLAND (1989) sugerem usar nível de significância de 0,25, devido ao fato de que os níveis usuais como, por exemplo, 0,05, freqüentemente não conseguem identificar variáveis importantes.

A co-variável *Cuidados hospitalares intensivos*, previamente descrita, foi representada por 1: Sim, e 0: Não.

Como são 16 as co-variáveis potencialmente importantes para explicar o óbito associado a neutropenia febril, temos 2^{16} possíveis modelos. Já existem vários métodos automáticos que selecionam as variáveis estatisticamente significativas para o modelo. Tais métodos como *forward*, *backward*, já estão implementados em *softwares* estatísticos. No entanto, estes métodos não permitem perceber o efeito que uma co-variável pode ter sobre outras.

O procedimento para construção do modelo de regressão logística adotado neste trabalho é descrito a seguir:

1. Ajustou-se um primeiro modelo com todas as co-variáveis potencialmente importantes para explicar o óbito associado a NF. Observou-se o valor de - 2 vezes o logaritmo da máxima verossimilhança parcial ($- 2 \log \hat{L}$).
2. As co-variáveis significativas permanecem no modelo. Caso houver co-variáveis não-significativas, o procedimento é retirar uma a uma de acordo com o seguinte critério: é retirada a co-variável que apresentar maior probabilidade de significância (tamanho do erro tipo I). O valor de $- 2 \log \hat{L}$ é observado e comparado com o modelo anterior.
3. Assim os valores de $- 2 \log \hat{L}$ dos modelos são comparados através do teste da razão de verossimilhança parcial. A hipótese nula deste teste é que o coeficiente da co-variável retirada do modelo é zero.
4. A busca pelo modelo final termina quando todas as co-variáveis são significativas.

4.5.4) Análise univariada e multivariada das possíveis co-variáveis relacionadas à necessidade de internação

Todos os pacientes oncológicos com neutropenia febril incluídos neste estudo foram tratados em regime hospitalar, sendo acompanhados, pelo pesquisador, desde a admissão até a resolução do episódio de neutropenia febril. Os parâmetros utilizados para a classificação da necessidade de internação estão na Tabela 9.

Foi considerada ausência de necessidade de internação quando o paciente não apresentava, à internação, co-morbidades importantes e não desenvolvia nenhuma complicação durante tratamento antimicrobiano e recuperação medular.

Foram estudadas todas as variáveis previamente descritas, excluindo as variáveis presentes na Tabela 9.

Entre as co-variáveis avaliadas, três apresentam valor nulo em tabela de contingência 2x2. Neste caso, os dados caracterizam-se novamente como sendo dados logísticos na situação de separação quase-completa. Esta situação foi previamente explicada, durante análise dos óbitos, sendo novamente modificado o resultado da variável resposta. Dessa forma, ao se trocarem os resultados, cria-se uma necessidade de internação artificial, tornando possível o uso do modelo de regressão logística na sua forma usual, que se encontra implementado nos *softwares* estatísticos disponíveis.

A variável resposta foi categorizada como 1 (necessidade de internação) e 0 (ausência de necessidade de internação). As co-variáveis incluídas nesta análise foram

todas que tiveram probabilidade de significância inferior a 0,25, conforme detalhado anteriormente.

Foram detectadas dezessete co-variáveis potencialmente importantes para explicar a necessidade de internação durante o tratamento da neutropenia febril. Após retirar as variáveis já presentes no Modelo MASCC (idade, uso prévio de antifúngico, escala de “*performance status* ECOG” e DPOC) obtém-se treze co-variáveis para análise (evitar multicolinearidade). O procedimento para construção do modelo de regressão logística adotado nesta sessão foi semelhante ao descrito anteriormente.

4.6) Considerações éticas

O estudo foi devidamente aprovado na Câmara Departamental (Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG), nos CEPs (UFMG e Hospital Felício Rocho) e todos os pacientes incluídos no estudo estavam de acordo com os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido. O delineamento deste estudo seguiu os princípios da declaração de Helsinki, e sua condução obedeceu a todos os princípios de boas práticas clínicas.

O estudo tem caráter observacional, ou seja, não foram realizadas intervenções diferentes das já adotadas pelo serviço de Oncologia e da CCIH do Hospital Felício Rocho.

Todos os pacientes incluídos e excluídos do estudo receberam tratamento conforme o protocolo de neutropenia febril adotado pelo Hospital Felício Rocho, não existindo, então, condutas diferentes em pacientes similares.

O Anexo A mostra documento contendo informações ao paciente participante do estudo, bem como o termo de consentimento livre e esclarecido. O investigador discutiu com os pacientes os diversos aspectos daquele documento, e esclareceu todas as dúvidas que surgiram. Apenas depois disto, o paciente, o médico e uma testemunha assinaram e dataram o documento, ficando uma cópia com o paciente, e outra com o médico responsável pela pesquisa, para arquivamento.

4.7) Normas de redação e estilo

Para redação do trabalho empregou-se, como referências o Novo Dicionário da Língua Portuguesa de Aurélio Buarque de Holanda Ferreira, o Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa, o Manual de Redação e Estilo de “O Estado de São Paulo” e o Vocabulário Ortográfico da Academia Brasileira de Letras.

4.8) Pesquisa Normalização Bibliográfica

Realizou-se pesquisa e normalização bibliográfica a partir de consulta à base de dados da Bireme, Lilacs e Medline, disponíveis na Internet, utilizando-se de busca a partir de palavras chaves (neutropenia febril, infecção, febre, neutropenia, terapia antimicrobiana).

Foram procurados artigos relevantes na área de interesse e dados também foram obtidos em livros especializados, teses e livros de resumo de eventos científicos.

Seguiram-se as normas de citações em documentos (NBR 10520:2002) e referências (NBR 6023:2002) da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

4.9) Fluxograma

Figura 1. Fluxograma do caminho percorrido, desde a inclusão do paciente, até análise dos objetivos deste estudo.

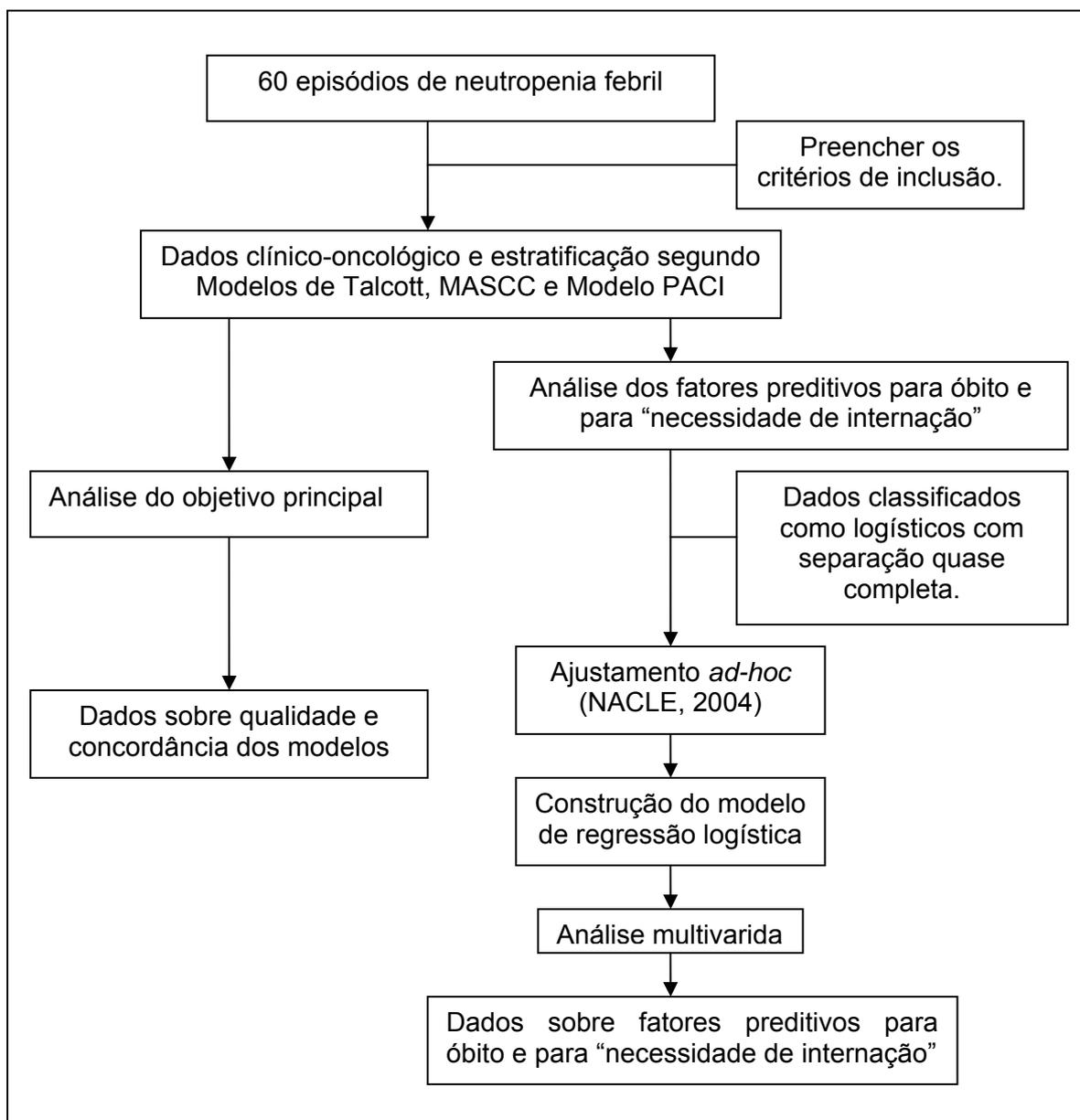
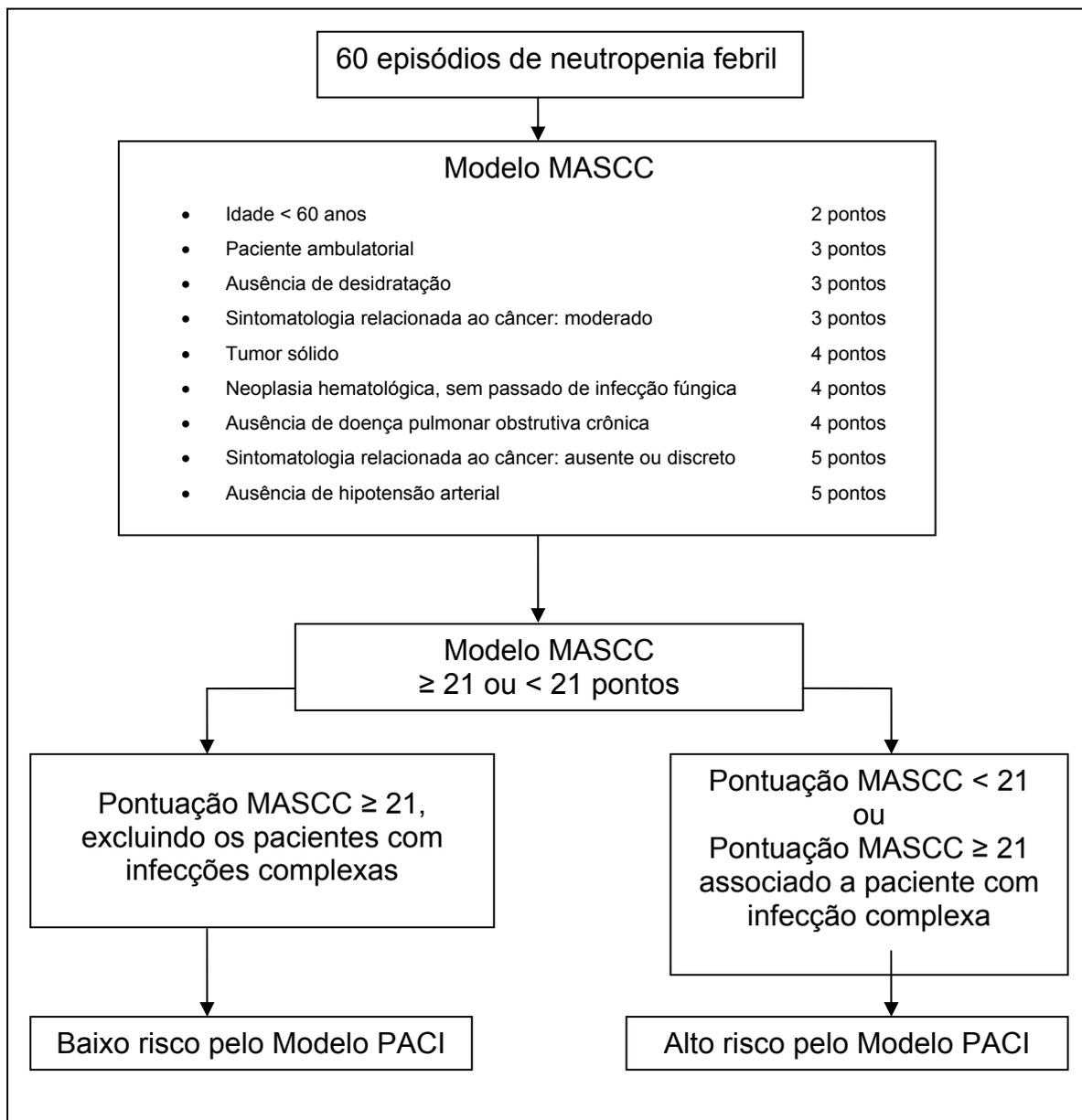


Figura 2. Fluxograma contendo a classificação dos pacientes neutropênicos febris conforme os Modelos MASCC e Modelo PACI (Modelo de Pontuação Ajustado pela Complexidade Infecçiosa).



5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Análise descritiva e exploratória dos dados

5.1.1) Dados clínicos à apresentação

Foram estudados 53 pacientes, com análise de 60 episódios de neutropenia febril, dos quais 39 ocorreram no sexo feminino (65%) e 21 no sexo masculino (35%). A idade mediana foi de 55 anos (mínimo de 18 e máximo de 82 anos), sendo 27 episódios (45%) em pacientes com idade maior ou igual a 60 anos. A maioria dos episódios de neutropenia febril, quarenta e dois (70%), foi diagnosticada fora do hospital e 18 (30%) casos durante internação hospitalar (Tabelas 11 e 12).

Trinta e seis episódios (60%) apresentavam escala de “*performance status* ECOG” ≥ 2 (sendo 10 episódios classificados como 4) e 24 (40%) apresentavam escala de “*performance status* ECOG” < 2 .

Cinco pacientes (8,3%) fizeram uso profilático de antibiótico e duas internações (3,3%) ocorreram após falha do tratamento inicialmente ambulatorial. Estes pacientes apresentaram febre persistente associada à deterioração clínica, durante antibioticoterapia oral.

5.1.2) Dados referentes à doença oncológica

Quanto ao regime quimioterápico utilizado, 31 episódios (51,7%) receberam dose terapêutica plena (80 a 100% da dose total planejada), 12 (20%) receberam quimioterápicos com redução de dose (dose $< 80\%$ da dose total planejada), 16 (26,7%) estavam em programas de quimioterapia em altas doses e apenas um paciente apresentou neutropenia febril não induzida por quimioterapia.

Trinta e oito episódios (63%) eram em portadores de tumores hematológicos e 28 (46,7%) apresentavam sintomas relacionados a doença oncológica, classificados como graves, doze episódios (20%) com sintomatologia moderada e 20 episódios (33,3%) tinham ausência de sintomatologia ou sintomas leves relacionados ao câncer.

Cinquenta e seis episódios (93,3%) foram secundários a quimioterapia isolada e oito destes episódios (13,3% do total dos 60 episódios) ocorreram em pacientes que receberam radioterapia previamente. Três episódios (5%) foram induzidos pelo tratamento combinado (quimioterapia concomitante com radioterapia) e apenas um caso de neutropenia febril induzido por radioterapia exclusiva (obs: paciente com mieloma múltiplo e passado de transplante de medula óssea autólogo).

Quanto ao objetivo da terapia oncológica observou-se: 14 episódios (23,3%) receberam tratamento paliativo e apresentavam doença em progressão, grupo 3 de Talcott,

seis eram portadores de tumores sólidos e oito de tumores hematológicos; 15 (25%) estavam em tratamento paliativo e evoluíam com doença responsiva (regressão ou estabilização da doença); quatro (6,7%) recebiam quimioterapia adjuvante para tumores sólidos; 24 episódios (40%) ocorreram em pacientes em tratamento quimioterápico com objetivo curativo (dois episódios em pacientes com doença sólida, 22 em doença hematológica, sendo 18 durante quimioterapia de primeira linha e quatro durante tratamento de resgate); três (5%) apresentavam de doença hematológica e receberam terapia de indução pré-transplante de medula óssea.

O tempo entre o diagnóstico de neutropenia febril e o início da terapia antimicrobiana foi analisado em 54 episódios. Trinta e um pacientes (57,4%) receberam antibioticoterapia em menos de seis horas após o diagnóstico de neutropenia febril, mas 13% (9 episódios) iniciaram terapia antimicrobiana após 12 horas do diagnóstico.

A mediana, em dias, entre a última sessão quimioterápica e o diagnóstico de neutropenia febril foi de 10 dias (0-25 dias), resultado da análise dos dados disponíveis de 58 episódios.

5.1.3) História progressa e ou co-morbidades

Sete pacientes (11,7%) tinham diagnóstico prévio de DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), oito (13,6%) de diabetes, sete (11,7%) de insuficiência cardíaca e / ou insuficiência coronariana, seis (10%) de insuficiência renal crônica. Sete casos (11,7%) apresentavam sinais de sangramento, 37 (61,7%) encontravam-se desidratados, 20 (33,3%) relatavam perda de 5% do peso no último mês, 18 (30%) já haviam sofrido episódio prévio de neutropenia febril, um (1,7%) fazia uso de anti-retroviral. Dez pacientes (16,7) tinham intervenção cirúrgica recentemente (< seis semanas). Oito (13,3%) apresentaram, à admissão hospitalar, hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg) e 17 (28,3%) necessitaram de oxigenioterapia suplementar.

Os pacientes apresentavam em média 5,33 co-morbidades e 1,13 sítios infecciosos evidentes à apresentação.

5.1.4) Avaliação laboratorial inicial

Em 54 episódios (90%) foram coletadas mais de uma amostra de sangue para hemocultura (duas amostras coletadas em 31 episódios), mas a maioria das coletas (dado não disponível) correspondia a menos que 10 ml de sangue por amostragem. Hemoculturas não foram realizadas em três pacientes (não solicitado pelo médico assistente).

Coletou-se amostra de urina para realização de Gram de gota e urocultura em 49 episódios (81,7%), exames não realizados em 11 episódios. Entretanto, nenhum paciente com sintomatologia urinária deixou de realizar estes exames.

Foi coletado material em outros sítios, além da urocultura e hemocultura, em dez episódios (16,7%): coletado escarro em dois episódios (um com ausência de germe e outro com isolamento do agente etiológico); realizado lavado broncopulmonar em três episódios (positividade em apenas um dos casos); um paciente submeteu-se à biópsia pulmonar (não sendo isolado o agente etiológico); coletado secreção em lesões cutâneas em dois episódios (isolado o agente nos dois casos); coletado coprocultura em três casos (não isolado o agente em nenhum destas amostras); e realizada apenas uma coleta de amostra de sangue em cateter central (ausência de germe nesta amostra).

Trinta e um episódios (51,7%) com valor de hemoglobina inferior a 9 g/dL e 29 (48,3%) com níveis > 9 g/dL. Oito episódios (13,3%) apresentavam plaquetas inferiores a 20.000 mm³ e, em 35 episódios (58,3%), a contagem de monócitos era inferior a 100 / mm³. À apresentação, 25 casos de neutropenia grave (granulócitos inferiores a 100 / mm³) e a mediana dos níveis dos neutrófilos era de 77 / mm³ (0-500 / mm³).

O cálcio iônico foi pesquisado em 16 episódios, encontrando-se normal em todas as amostras.

A função renal foi analisada em 56 episódios, sendo a dosagem de creatinina inferior a 2 mg/dL em 100% dos casos. A avaliação da função hepática foi realizada em 38 episódios (58,3%), sendo que 17 (28,3%) evidenciaram alteração.

A glicemia foi medida em 47 episódios (78,3%), encontrando-se elevada em 13 (21,7%).

Trinta e três episódios (55%) tinham algum tipo de distúrbio hidroeletrólítico, sendo o ionograma realizado em 42 episódios (66,7%).

O Rx de tórax foi realizado em 57 episódios (97%), sendo 31 sem alterações significativas (51,7%), seis exames alterados secundários a doença oncológica, seis alterações devido a co-morbidades (doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva) e 14 episódios com Rx de tórax compatíveis com infecção pulmonar.

5.1.5) Condição infecciosa à apresentação

O sítio infeccioso estava evidente em 43 episódios (71,6%). Vinte e dois destes apresentavam apenas um sítio infeccioso detectável, 17 tinham dois sítios infecciosos e foram detectados três sítios infecciosos em quatro pacientes neutropênicos (Tabela 13 e 15).

Observou-se que os subgrupos formados, após estratificação dos pacientes neutropênicos febril, segundo tipo de condição infecciosa à apresentação inicial, apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre as co-variáveis: pontuação pela escala de “performance status ECOG”, pontuação MASCC, modelo PACI, incidência de complicações, tempo de hospitalização, mudança da antibioticoterapia, necessidade de internação, cuidados hospitalares intensivos e óbitos. Os pacientes com infecções microbiológicas apresentaram maior pontuação pela escala de “*performance status* ECOG”, menor pontuação MASCC, maior incidência de complicações, maior tempo de hospitalização, maior ocorrência de mudança da antibioticoterapia, de necessidade de internação, de cuidados hospitalares intensivos e de óbitos (Tabela 13).

Mucosite oral estava presente em 28 casos, sendo sítio único em apenas sete destes. Em 75% dos casos (n = 21), a mucosite oral estava associada a outro sítio infeccioso e em 78,57% apresentavam grau maior que dois.

Foram diagnosticados 14 casos de pneumonia bacteriana, com isolamento do agente, à hemocultura, em apenas três episódios (dois germes Gram-negativos e um Gram-positivo).

Infecções em partes moles ocorreram em nove neutropênicos, com isolamento do germe em hemocultura em dois episódios (um patógeno Gram-positivo e um Gram-negativo).

Foram observados seis casos de infecção urinária, quatro de infecção periodontal, um diagnóstico de sinusite, quatro de gastroenterite e apenas um caso de infecção relacionada a cateter central de longa permanência.

Quinze neutropênicos receberam diagnóstico de sepse. O agente etiológico foi isolado em 11 destes pacientes, sendo sete casos com infecções relacionadas a bactérias Gram-negativas, dois casos com bactérias Gram-positivos e duas infecções polimicrobiana (um paciente com bactéria Gram-positiva e Gram-negativa e outro com infecção fúngica associada a germe Gram-positivo).

Não foi isolado o agente infeccioso em 44 episódios de neutropenia febril (73,33%).

5.1.6) Complexidade infecciosa à apresentação

Dos 43 casos (71,7%) que apresentaram sítios infecciosos detectáveis à apresentação, 10 tinham infecção simples e 33 foram classificados como portadores de infecção complexa.

Pacientes portadores de infecção complexa apresentaram maior pontuação pela escala de “*performance status* ECOG”, menor pontuação MASCC, maior incidência de complicações, maior tempo de hospitalização, de uso de antibioticoterapia, maior ocorrência de necessidade de internação e de cuidados hospitalares intensivos (Tabela 14).

Todos os óbitos ocorreram em pacientes portadores de infecções complexas, mas não existiu diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,0055$).

5.1.7) Seguimento clínico e laboratorial

Na maioria dos episódios de neutropenia febril (77,6%), os pacientes evoluíram sem recorrência da febre. Entretanto, dos 13 episódios de recorrência da febre, 11 (84,61%) foram após a recuperação medular. O tempo de febre teve mediana de dois dias (mínimo de um e máximo de 19 dias)

A mediana para recuperação medular foi de quatro dias (mínimo de um e máximo de 40 dias). Filgrastina foi utilizada em 38 episódios de neutropenia febril (58,3%), sendo 23 ao diagnóstico. Dez pacientes (16,7%) que receberam filgrastina não preencheram os critérios estabelecidos no protocolo.

Em média, os pacientes permaneceram 13 dias internados (mediana de sete dias; mínimo dois e máximo 88 dias) e utilizaram antibioticoterapia prolongada (mediana de 13 dias; mínimo dois e máximo 41 dias).

Foi modificado o regime antimicrobiano inicial em 25 episódios (41,7%). As indicações para estas mudanças foram: oito casos (32%) devido a piora clínica relacionada ao quadro infeccioso, sem isolamento do agente infeccioso; sete casos (28%) por razões microbiológicas associada à piora clínica; cinco casos (20%) devido a eventos adversos relacionados ao antibiótico; dois casos (8%) por motivo de febre persistente associado à piora clínica; uma troca devido a febre persistente sem deterioração clínica; uma por razões microbiológicas também sem piora clínica e um caso de mudança do tratamento sem justificativa evidente. Dezoito pacientes fizeram uso de antifúngico durante o tratamento para neutropenia febril.

Apenas 16 episódios (26,7%) evoluíram sem complicações que determinariam em necessidade de internação. Entretanto, 44 episódios apresentaram complicações durante o tratamento da neutropenia febril, sendo que a maioria dessas (90,9%) ocorriam nas primeiras 72 horas de internação.

Foram analisados os perfis hepáticos de 32 episódios, sendo alterado em seis (18,75%).

Dez pacientes apresentaram, a admissão, alteração do sensório e outros cinco pacientes evoluíram com essa complicação, totalizando quinze pacientes (25,0%) com alteração do sensório, relacionada ao processo infeccioso.

Um paciente evoluiu com alteração eletrocardiográfica associada à disfunção cardiológica.

Onze pacientes desenvolveram alterações gastrintestinal, sendo um episódio diagnosticado como colite pseudomembranosa.

Dos 49 episódios com avaliação iônica, 35 (71,42%) estavam alterados.

Transfusão de hemoderivados ocorreu em 34 episódios, oito após sangramento associado a alteração dos índices hematimétricos e 26 casos não relacionados a sangramentos.

Hiperglicemia ocorreu em cinco episódios, dos oito casos com diagnóstico de diabetes mellitus. Quarenta e dois episódios (70%) não tiveram nenhuma mensuração dos níveis de glicemia.

Oito pacientes apresentaram hipotensão arterial associada a necessidade de suporte hemodinâmico. Destes, três pacientes neutropênicos já se encontravam com hipotensão arterial, a admissão, ocorrendo um óbito neste subgrupo. No entanto, ocorreram três óbitos entre os cinco pacientes que desenvolveram hipotensão arterial durante o tratamento da neutropenia febril.

Em vinte episódios foi utilizado oxigênio suplementar, sendo oito casos com necessidade de ventilação mecânica.

Dez pacientes (16,7%) necessitaram, durante tratamento da neutropenia febril, ser transferidos para um centro de tratamento intensivo (CTI), sendo nove admitidos no CTI do Hospital Felício Rocho e um caso no CTI do Hospital Biocor (falta de vaga no CTI do Hospital Felício Rocho).

Foram observados cinco casos (8,3%) de insuficiência cardíaca congestiva e 14 episódios (23,3%) desenvolveram insuficiência renal.

Um novo sítio infeccioso foi diagnosticado em doze neutropênicos febris.

Quatro neutropênicos (6,7%) necessitaram de reinternação e, em trinta e cinco episódios (58,3%), a soroterapia foi prolongada.

Observou-se média de 4,12 complicações por episódio de neutropenia febril, com número máximo de 14 complicações em um mesmo paciente.

Dos 17 casos inicialmente classificados como portadores de febre de origem indeterminada, 13 (76,47%) permaneceram sem detecção do sítio infeccioso. Um paciente recebeu diagnóstico de febre tumoral e três apresentaram localização do sítio durante a

evolução (uma periodontite associada à mucosite oral, um diagnóstico de sinusite aguda e um caso de celulite em mão esquerda, sem venóclise neste membro).

O sítio infeccioso mais comum foi mucosite oral, seguido por pneumonia (Tabela 15).

5.1.8) Germes isolados relacionados ao processo infeccioso

O agente etiológico foi detectado em 16 neutropênicos febris, representando 26,6% do total de episódios estudados. Dez apresentavam infecção por apenas um germe (62,5%), havendo seis casos de infecção polimicrobiana (37,5%).

As bactérias isoladas da classe Gram-negativo foram: *Pseudomonas aeruginosa* (sete casos), *E. coli* (três casos), *Acinetobacter sp* (dois casos) e *Klebsiella sp* em um caso. Um paciente teve infecção viral (adenovírus – infecção pulmonar) e um agente fúngico estava presente durante o processo infeccioso em dois neutropênicos (um caso de sepse por *Candida albicans* e um paciente com *Geotricum candidum* isolado em urocultura associado à queixa urinária) (Tabela 16).

Bactérias Gram-positivas estavam presentes em cinco neutropênicos, três casos com *Staphylococcus epidermidis* (dois com infecção por agente único e um caso associado a *Enterococcus sp*), um caso de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* e outro neutropênico com infecção urinária por *Enterococcus sp*.

5.1.9) Distribuição dos episódios de neutropenia conforme estratificação pelo Modelo PACI

A Tabela 17 mostra a distribuição dos neutropênicos conforme estratificação (baixo ou alto risco para complicações) pelo Modelo PACI.

Pacientes classificados como portadores de baixo risco para complicações eram mais jovens (mediana 40 anos, bem inferior aos 64 anos de mediana observado no grupo de alto risco), apresentavam melhor classificação pela escala de “*performance status ECOG*” (88% destes pacientes tinham pontuação menor que dois, diferente do grupo de alto risco, onde se observa que apenas 20,9% dos episódios apresentaram escala de “*performance status ECOG*” <2), a mediana de pontos obtidas com o sistema de pontuação original também foi diferente entre os grupos (26 pontos para o baixo risco contra 16 pontos para os classificados como alto risco).

Nenhum paciente classificado como baixo risco, por este modelo, apresentou necessidade de internação durante a resolução do episódio de neutropenia febril, não ocorrendo nenhum óbito neste grupo.

5.2) Avaliação da qualidade dos modelos de predição

Conforme observado na TABELA 18, o modelo de Talcott apresentou, nesta população de neutropênicos febris, sensibilidade de 100%, especificidade de 58,33%, valor preditivo positivo de 78,26%, valor preditivo negativo de 100% e acurácia igual a 83,3%, ao predizer necessidade ou não de internação.

Tabela 18: Avaliação da qualidade do Modelo de Talcott segundo a presença ou não da necessidade de internação. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

MODELO DE TALCOTT	NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO			
		Sim	Não	Total
Classificação	Alto	36	10	46
	Baixo	0	14	14
Total		36	24	60

S = 100%; E = 58,33%; VPP = 78,26%; VPN = 100%; Acurácia = 83,3%

S = sensibilidade; E = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo.

Ao se utilizar o Modelo MASCC (TABELA 19) para predizer necessidade de internação, observou-se sensibilidade de 86,1%, especificidade de 79,17%, valor preditivo positivo de 86,11%, valor preditivo negativo de 79,16% e acurácia igual a 83,3%.

Tabela 19: Avaliação da qualidade do Modelo de MASCC segundo a presença ou não da necessidade de internação. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

MODELO MASCC	NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO			
		Sim	Não	Total
Classificação	Alto risco	31	5	36
	Baixo risco	5	19	24
Total		36	24	60

S = 86,11%; E = 79,17%; VPP = 86,11%; VPN = 79,16%; Acurácia = 83,3%

S = sensibilidade; E = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo.

Quando se utilizou o Modelo PACI (TABELA 20) para predizer necessidade de internação, observou-se sensibilidade de 100%, especificidade de 70,83%, valor preditivo positivo de 83,72%, valor preditivo negativo de 100% e acurácia igual a 88,3%.

Tabela 20: Avaliação da qualidade do Modelo PACI segundo a presença ou não da necessidade de internação. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

MODELO PACI	NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO			
		Sim	Não	Total
Classificação	Alto	36	7	43
	Baixo	0	17	17
Total		36	24	60

S = 100%; E = 70,83%; VPP = 83,72%; VPN = 100%; Acurácia = 88,33%

S = sensibilidade; E = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo.

5.3) Concordância entre os Modelos de Predições

A análise do modelo de Talcott evidenciou que, do total de 46 episódios classificados como alto risco, 10 não apresentavam real necessidade para internação e todos os 14 episódios classificados como baixo risco não apresentaram nenhuma intercorrência clínica ou laboratorial que determinasse em necessidade de internação. De acordo com os critérios definidos por Landis & Koch, observou-se concordância substancial (83,33%), com índice de kappa de 0,627 (Tabela 21).

Tabela 21: Análise de concordância entre o Modelo de Talcott e a co-variável necessidade de internação, quanto a definição de risco de complicação em pacientes neutropênicos febris, utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

MODELO DE TALCOTT	NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO			
		Sim	Não	Total
Classificação	Alto	36	10	46
	Baixo	0	14	14
Total		36	24	60

Índice de kappa = 0,627 (IC 95% 0,431-0,823); p-valor = 0,0001

Quando se aplica o modelo de pontuação original, observa-se que, do total de 36 episódios classificados como alto risco, cinco não apresentavam real necessidade para internação e cinco episódios do total de 24 classificados como baixo risco apresentaram, durante o episódio de neutropenia febril, complicações que determinaram necessidade de

internação. De acordo com os critérios definidos por Landis & Koch, observou-se concordância substancial (83,33%), com índice de kappa de 0,653 (Tabela 22).

Tabela 22: Análise de concordância entre o Modelo MASCC e a co-variável necessidade de internação, quanto a definição de risco de complicação em pacientes neutropênicos febris, utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

MODELO MASCC	NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO			
		Sim	Não	Total
Classificação	Alto risco	31	5	36
	Baixo risco	5	19	24
Total		36	24	60
Índice de kappa = 0,653 (IC 95% 0,457-0,849); p-valor = 0,0001				

Utilizando o Modelo PACI, observa-se que, do total de 43 episódios classificados como alto risco, sete não apresentavam real necessidade para internação, mas todos os 17 episódios classificados como baixo risco evoluíram sem complicações que determinassem necessidade de internação. De acordo com os critérios definidos por Landis & Koch, observou-se concordância substancial (88,33%), com índice de kappa de 0,745 (Tabela 23).

Tabela 23: Análise de concordância entre o Modelo PACI e a co-variável necessidade de internação, quanto a definição de risco de complicação em pacientes neutropênicos febris, utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

MODELO PACI	NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO			
		Sim	Não	Total
Classificação	Alto	36	7	43
	Baixo	0	17	17
Total		36	24	60
Índice de kappa = 0,745 (IC 95% 0,572-0,917); p-valor = 0,0001				

Avaliando-se a concordância entre a classificação pelo Modelo MASCC e Modelo de Talcott, e utilizando-se os critérios definidos por Landis & Koch tem-se concordância moderada (80%), com kappa igual a 0,552. Tabela 24.

Tabela 24: Análise de concordância entre o Modelo MASCC e o Modelo de Talcott, quanto a definição de risco de complicação em pacientes neutropênicos febris, utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

		MODELO TALCOTT		Total
		Alto risco	Baixo risco	
MODELO MASCC	Alto risco	35	1	36
	Baixo risco	11	13	24
Total		46	14	60
Índice de kappa = 0,552 (IC 95% 0,342-0,761); p-valor = 0,0001				

A concordância observada entre a classificação pelo Modelo PACI e o Modelo de Talcott foi de 88,33%, também classificada como moderada por Landis & Koch, com kappa igual a 0,697 (Tabela 25).

Tabela 25: Análise de concordância entre o Modelo PACI e o Modelo Talcott, quanto a definição de risco de complicação em pacientes neutropênicos febris, utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

		MODELO TALCOTT		Total
		Alto risco	Baixo risco	
MODELO PACI	Alto risco	41	2	43
	Baixo risco	5	12	17
Total		46	14	60
Índice de kappa = 0,697 (IC 95% 0,489-0,904); p-valor = 0,0001				

Avaliando-se a concordância entre a classificação pelo Modelo MASCC e pelo Modelo PACI (TABELA 26), e utilizando-se os critérios definidos por Landis & Koch, tem-se concordância moderada (88,33%), com alto índice de Kappa (Kappa igual a 0,745).

Tabela 26: Análise de concordância entre o Modelo PACI e o Modelo MASCC, quanto a definição de risco de complicação em pacientes neutropênicos febris, utilizando-se o índice de Kappa. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

		MODELO PACI		
		Alto risco	Baixo risco	Total
MODELO MASCC	Alto risco	36	0	36
	Baixo risco	7	17	24
Total		43	17	60
Índice de kappa = 0,745 (IC 95% 0,572-0,917); p-valor = 0,0001				

5.4 Fatores associados ao óbito em pacientes oncológicos neutropênicos febris

5.4.1 Análise descritiva das variáveis conforme estratificação pela presença ou não de óbito.

Ocorreram nove óbitos nos 60 episódios de neutropenia febril analisados; destes sete relacionaram-se ao evento infeccioso. Nenhum óbito ocorreu nos pacientes classificados como de baixo risco para complicações, independentemente do modelo analisado (Talcott, MASCC e Modelo PACI).

Observou-se que os óbitos ocorreram em pacientes portadores de doença oncológica avançada, com escala de “*performance status* ECOG” maior ou igual a 2 e que 71,4% dos casos ocorreram em pacientes portadores de doença hematológica (Tabelas 27 e 28).

Todos os pacientes que evoluíram para óbito, relacionados ao episódio de neutropenia febril, apresentavam-se desidratados, com elevação das escórias renais e apresentavam sítios infecciosos evidentes à apresentação, sendo, quatro casos de pneumonia, dois de infecção do trato urinário e um paciente apresentava infecção em partes moles, classificada como complexa associada a gastroenterite grave (diarréia volumosa associada à distensão abdominal). Mucosite oral, grau maior que dois, estava presente em quatro casos, sempre associada a outro sítio infeccioso.

Ressalta-se que quase a totalidade destes pacientes recebeu antibioticoterapia de amplo espectro, conforme protocolo específico, com \leq de seis horas do diagnóstico de neutropenia febril.

Seis pacientes (85,7%) tiveram o regime antimicrobiano alterado e seis pacientes (85,7%) desenvolveram a primeira complicação dentro das primeiras 72 horas da admissão hospitalar.

Seis pacientes foram admitidos no CTI e cinco desenvolveram insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica associados à hipotensão arterial tratada com aminas vasoativas.

Observa-se à Tabela 27 que, dos sete óbitos por neutropenia febril, 100% apresentaram sítio infeccioso evidente, complicações e insuficiência renal aguda. Entretanto, no grupo dos não-óbitos, 67,9% tinham sítio infeccioso evidente; 70% apresentaram complicações e 13,2% evoluíram com insuficiência renal. Dentre os sobreviventes, 56,6% tinham idade menor que 60 anos e 54% tinham escala de “*performance status* ECOG” maior ou igual a 2. No grupo dos óbitos, 57,1% tinham idade superior ou igual a 60 anos e 100% eram classificados como escala de “*performance status* ECOG” superior ou igual a 2. Entre os óbitos, 100% estavam desidratados e eram

classificados como portadores de sintomas graves enquanto que no grupo dos sobreviventes, estas taxas eram de, respectivamente, 56,6% e 39,6%. Trinta por cento dos neutropênicos sobreviventes relatavam perda de peso, enquanto que esta taxa era de 57,1% no grupo de óbito.

No grupo dos não-óbitos, 5,7% dos neutropênicos desenvolveram insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, enquanto que, no grupo dos óbitos, esta complicação ocorreu em 71,4% dos casos.

Anemia grave esteve presente em 41,1% dos sobreviventes e em 71,4% dos não-sobreviventes.

As complicações “mudança de antibioticoterapia”, “alteração do sensorio”, “hemotransusão devido a sangramento”, “internação em CTI”, “sepsis” e “hipotensão arterial com necessidade de suporte hemodinâmico” foram encontradas, respectivamente, em 35,8%, 17%, 9,4%, 7,5%, 15,1% e 5,7% no grupo dos não-óbitos e em 85,7%, 86%, 42,9%, 85,7%, 100% e 71,4% no grupo dos óbitos.

Em média, os pacientes neutropênicos que evoluíram para óbito apresentaram maior número de co-morbidades, de sítio infeccioso e de complicações quando comparados ao grupo dos não-óbitos (Tabela 29).

Cinquenta por cento dos pacientes do grupo dos óbitos apresentava sete ou mais co-morbidades.

Pacientes do grupo não-óbitos apresentavam, em média, um sítio infeccioso, enquanto que no grupo dos óbitos, observavam-se dois sítios infecciosos.

O número médio de complicações no grupo dos óbitos foi aproximadamente três vezes o número médio de complicações do grupo dos não-óbitos.

Cinquenta por cento dos sobreviventes ficaram até sete dias internados, enquanto que no grupo dos óbitos, esta mediana era de 11 dias.

5.4.2 Análise univariada: óbito relacionado à neutropenia febril versus co-variáveis

As variáveis que apresentaram associação significativa em análise univariada, utilizando a proposta de NACLE, foram: origem do paciente, $p = 0,044$ (OR 5,00; IC 95% 1,05 – 23,86); hemotransusão após hemorragia, $p = 0,046$ (OR 5,64; IC 95% 1,03 – 30,95); episódio prévio de neutropenia febril, $p = 0,197$ (OR 2,71; IC 95% 0,59 – 12,35); uso prévio de antifúngico, $p = 0,11$ (OR 3,86; IC 95% 0,75 – 19,84); anemia grave, $p = 0,173$ (OR 3,24; IC 95% 0,60 – 17,53); número de co-morbidades, $p = 0,059$ (OR 1,23; IC 95% 0,99 – 1,53); número de sítios infecciosos à apresentação, $p = 0,05$ (OR 2,46; IC 95% 1,0 – 6,02); duração da febre antes da internação, $p = 0,208$ (OR 0,25; IC 95% 0,03 – 2,17); recorrência

da febre [recorrência (1) = sem recuperação medular, $p = 0,123$ (OR 10,25; IC 95% 0,53 – 196,98); recorrência (2) = com recuperação medular, $p = 0,983$ (OR 1,03; IC 95% 0,1 – 10,20)], necessidade de mudança do antibiótico, $p = 0,057$ (OR 5,21; IC 95% 0,96 – 28,44); classificação dicotomizada da escala de “*performance status* ECOG” (≥ 2 ou < 2), $p = 0,121$ (OR 5,55; IC 95% 0,64 – 48,41); presença de desidratação, $p = 0,139$ (OR 5,13; IC 95% 0,59 – 44,79); cuidados hospitalares intensivos, $p = 0,016$ (OR 14,41; IC 95% 1,64 – 126,72); contagem de leucócito global à admissão, $p = 0,028$ (OR 0,81; IC 95% 0,66 – 0,98); presença de neutropenia grave $p = 0,057$ (OR 5,21; IC 95% 0,95 – 28,40); e nadir da neutropenia $p = 0,092$ (OR 0,99; IC 95% 0,97 – 1,002) (Tabelas 30, 31, 32 e 34).

5.4.3) Análise multivariada: óbito relacionado à Neutropenia Febril versus co-variáveis

A Tabela 35, apresentada os modelos ajustados utilizando o procedimento descrito acima.

Tabela 35: Análise multivariada das possíveis co-variáveis relacionadas aos óbitos por neutropenia febril, após estudo univariado, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.

Co-variáveis	M1	M2	M3	M4	M5	M6
	p-valor					
Origem do Paciente	0,205	0,194	0,206	0,223	0,233	0,185
Hemotransfusão após hemorragia	0,440	0,444	0,491	0,487	0,666	
Episódio prévio de NF	0,164	0,148	0,152	0,159	0,172	0,165
Uso prévio de Antifúngico	0,482	0,566	0,531	0,493		
Anemia grave	0,674					
Número de co-morbidades	0,266	0,307	0,306	0,286	0,265	0,224
Número de sítios Infeciosos à apresentação	0,246	0,252	0,258	0,268	0,253	0,229
Duração da febre antes da internação	0,602	0,639				
Recorrência da Febre	0,356	0,351	0,309	0,358	0,363	0,310
Recorrência (1)	0,164	0,165	0,170	0,173	0,182	0,152
Recorrência (2)	0,659	0,668	0,803	0,884	0,427	0,374
Mudança do ATB	0,287	0,304	0,315	0,334	0,382	0,365
Escala ECOG*	0,310	0,339	0,371	0,389	0,424	0,427
Desidratação	0,536	0,603	0,672			
Cuidados hosp. Intensivos	0,190	0,160	0,164	0,135	0,178	0,123
Leucócito global	0,440	0,403	0,443	0,432	0,215	0,194
Neutropenia grave	0,215	0,206	0,221	0,210	0,259	0,239
Nadir da neutropenia	0,204	0,179	0,171	0,176	0,195	0,199
-2 Log likelihood	24,00	24,17	24,42	24,60	25,11	25,30
Teste H&L	0,921	0,996	0,959	0,946	0,611	0,583

* escala de "performance status ECOG"

Tabela 35: Análise multivariada das possíveis co-variáveis relacionadas aos óbitos por neutropenia febril, após estudo univariado, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004. Continuação

Co-variáveis	M7	M8	M9	M10	M11
	p-valor				
Origem do Paciente Hemotransfusão após hemorragia	0,187	0,243	0,277	0,352	0,387
Episódio prévio de NF	0,183	0,226	0,197	0,234	0,233
Uso prévio de Antifúngico					
Anemia grave					
Número de co-morbidades	0,363	0,426			
Número de sítios infecciosos à apresentação	0,254	0,310	0,283	0,322	0,333
Duração da febre antes da					
Recorrência da Febre	0,326	0,369	0,316	0,333	0,344
Recorrência (1)	0,171	0,213	0,236	0,272	0,284
Recorrência (2)	0,355	0,357	0,243	0,256	0,277
Mudança do ATB	0,501				
Escala ECOG*					
Desidratação					
Cuidados hosp. Intensivos	0,123	0,095	0,08	0,068	0,071
Leucócito global	0,198	0,225	0,233	0,158	0,151
Neutropenia grave	0,295	0,387	0,459	0,709	
Nadir da neutropenia	0,269	0,381	0,492		
-2 Log likelihood	26,00	26,506	27,233	27,761	27,04
Teste H&L	0,999	0,680	0,331	0,450	0,537

* escala de "performance status ECOG"

Tabela 35: Análise multivariada das possíveis co-variáveis relacionadas aos óbitos por neutropenia febril, após estudo univariado, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004. Continuação

Co-variáveis	M12	M13	M14	M15	M16
	p-valor				
Origem do Paciente					
Hemotransfusão após hemorragia					
Episódio prévio de NF	0,332	0,366	0,924		
Uso prévio de Antifúngico					
Anemia grave					
Número de co-morbidades					
Número de sítios infecciosos à apresentação	0,447				
Duração da febre antes da internação					
Recorrência da Febre	0,405	0,490			
Recorrência (1)	0,376	0,493			
Recorrência (2)	0,301	0,368			
Mudança do ATB					
Escala ECOG*					
Desidratação					
Cuidados hosp. Intensivos	0,071	0,088	0,082	0,08	0,016
Leucócito global	0,17	0,236	0,187	0,139	
Neutropenia grave					
Nadir da neutropenia					
-2 Log likelihood	28,684	29,319	35,388	35,397	38,114
Teste H&L	0,663	0,134	0,544	0,866	

*escala de "performance status ECOG"

Após análise multivariada, observou-se que a única variável independente para óbito foi a necessidade de cuidados hospitalares intensivos. Pacientes neutropêncos febris que preenchiam os critérios de necessidade para cuidados hospitalares intensivos tinham, aproximadamente, 14 vezes mais chance de evoluir para óbito quando comparados com pacientes que não apresentassem necessidade de cuidados hospitalares, sendo $p = 0,016$ (IC 95% 1,64 – 126,72) (Tabela 36)

Tabela 36: Ajuste final do modelo logístico para fatores associados ao óbito, por neutropenia febril, utilizando-se ajustamento *ad-hoc* (NACLE, 2004). Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.

Co-variável	Óbitos		OR	IC (95%) p/ OR	p-valor
	Nº pac.	%			
Cuidados hospitalares intensivos ¹	8	13,3	14,41	1,64 – 126,72	0,016

¹ Presença de: insuficiência respiratória, internação em CTI, hipotensão arterial, Insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou sepse

5.5) Fatores associados à necessidade de internação

5.5.1) Análise univariada: necessidade de internação versus co-variáveis

As variáveis que apresentaram significância estatística, após análise univariada, foram: idade, $p = 0,023$ (OR 3,72; IC 95% 1,20 – 11,58); escala de “*performance status* ECOG”, $p = 0,0001$ (OR 18,6; IC 95% 4,96 – 69,72); Modelo MASCC $p = 0,0001$ (OR 18,6; IC 95% 4,96 – 69,72); Modelo PACI, $p = 0,0001$ (OR 82,29; IC 95% 9,33 – 725,36); Modelo de Talcott, $p = 0,0001$ (OR 46,80; IC 95% 5,44 – 402,27); tipo de regime quimioterápico utilizado, $p = 0,207$ (OR 2,28; IC 95% 0,63 – 8,19); tempo entre término da quimioterapia e diagnóstico da neutropenia febril, $p = 0,024$ (OR 0,86 IC 95% 0,75 – 0,98); perda de peso, $p = 0,045$ (OR 3,62; IC 95% 1,03 – 12,75); anemia grave, $p = 0,003$ (OR 5,90; IC 95% 1,85 – 18,78); DPOC, $p = 0,194$ (OR 4,26; IC 95% 0,48 – 37,91); contagem de leucócitos, $p = 0,003$ (OR 0,99; IC 95% 0,998 – 0,999); contagem de granulócitos, $p = 0,058$ (OR 2,99; IC 95% 0,96 – 9,28); contagem de monócitos, $p = 0,020$ (OR 3,68; IC 95% 1,238 – 10,99); sítio de infecção à apresentação, $p = 0,0001$ (OR 17,63; IC 95% 4,15 – 74,96); pulsação, $p = 0,139$ (OR 5,13; IC 95% 0,59 – 44,80); mucosite oral, $p = 0,001$ (OR 7,80; IC 95% 2,20 – 27,69); e uso prévio de antifúngico, $p = 0,073$ (OR 7,07; IC 95% 0,83 – 60,11) (Tabelas 37, 38 e 40).

5.5.2) Análise multivariada com o Modelo MASCC

Tabela 41: Análise multivariada das possíveis co-variáveis, incluindo o Modelo MASCC, relacionadas a “necessidade de internação”, durante tratamento de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.

Co-variáveis	M1	M2	M3	M4	M5
	p-valor				
Modelo MASCC	0,059	0,057	0,061	0,063	0,055
Regime quimioterápico	0,759	0,756			
Tempo entre término da QT e a NF	0,705	0,710	0,697	0,636	0,668
Perda de Peso	0,641	0,652	0,574	0,548	0,512
Anemia grave	0,722	0,726	0,642	0,640	0,593
Contagem de granulócitos	0,701	0,715	0,631	0,620	0,438
Contagem de leucócitos	0,672	0,685	0,707	0,762	
Contagem de monócitos	0,743	0,738	0,804		
Sítio de infecção à apresentação	0,589	0,562	0,551	0,569	0,573
Pulsação	0,898				
Mucosite oral	0,074	0,074	0,071	0,067	0,049
Modelo de Talcott	0,049	0,044	0,043	0,044	0,041
-2 Log Likelihood	31,657	31,674	31,770	31,832	31,923
Teste H&L	0,987	0,988	0,987	0,988	0,992

Tabela 41: Análise multivariada das possíveis co-variáveis, incluindo o Modelo MASCC, relacionadas a “necessidade de internação”, durante tratamento de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004. Continuação

Co-variáveis	M6	M7	M8	M9	M10
	p-valor				
Modelo MASCC	0,032	0,030	0,032	0,017	0,010
Regime quimioterápico					
Tempo entre término da QT e a NF					
Perda de Peso	0,516	0,555			
Anemia grave	0,716				
Contagem de granulócitos	0,447	0,419	0,409	0,368	
Contagem de leucócitos					
Contagem de monócitos					
Sítio de infecção à apresentação	0,475	0,481	0,439		
Pulsação					
Mucosite oral	0,037	0,035	0,037	0,009	0,007
Modelo de Talcott	0,041	0,028	0,033	0,024	0,026
-2 Log Likelihood	32,396	32,529	32,887	33,476	34,343
Teste H&L	0,985	0,981	0,887	0,910	0,981

Após análise multivariada, observou-se que o Modelo MASCC (OR 21,03; IC 95% 2,07-213,53 e p = 0,010), Modelo de Talcott (OR 24,18; IC 95% 1,46-398,99 e p = 0,026) e mucosite oral (OR 40,34; IC 95% 2,68-606,09 e p = 0,007) foram considerados fatores preditivos independentes para avaliar a necessidade de internação (Tabela 42).

Tabela 42: Ajuste final do modelo logístico, utilizando o Modelo MASCC entre as co-variáveis. Descrição dos fatores estatisticamente significantes associados a necessidade de internação, durante tratamento de neutropenia febril, utilizando-se ajustamento *ad-hoc* (NACLE, 2004). Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.

Co-variável	OR	IC (95%) p/ OR	p-valor
Modelo MASCC	21,03	2,07-213,53	0,010
Modelo de Talcott	24,18	1,46-398,99	0,026
Mucosite oral	40,34	2,68-606,09	0,007

5.5.3) Análise multivariada com o Modelo PACI

Tabela 43: Análise multivariada das possíveis co-variáveis, incluindo o Modelo PACI, relacionadas a “necessidade de internação”, durante tratamento de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.

Co-variáveis	M1	M2	M3	M4	M5
	p-valor				
Modelo PACI	0,041	0,039	0,038	0,033	0,028
Regime quimioterápico	0,976				
Tempo entre término da QT e a NF	0,125	0,124	0,122	0,115	0,108
Perda de Peso	0,947	0,949			
Anemia grave	0,896	0,887	0,884	0,916	
Contagem de granulócitos	0,880	0,879	0,889		
Contagem de leucócitos	0,186	0,186	0,188	0,172	0,144
Contagem de Monócitos	0,277	0,271	0,272	0,252	0,241
Sítio de infecção à apresentação	0,108	0,103	0,102	0,101	0,100
Pulsção	0,437	0,438	0,403	0,361	0,361
Modelo de Talcott	0,633	0,632	0,634	0,642	0,649
-2 Log Likelihood	24,118	24,118	24,123	24,142	24,153
Teste H&L	0,684	0,695	0,693	0,704	0,693

Tabela 43: Análise multivariada das possíveis co-variáveis, incluindo o Modelo PACI, relacionadas a “necessidade de internação”, durante tratamento de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004. Continuação.

Co-variáveis	M6	M7	M8	M9	M10
	p-valor				
Modelo PACI	0,001	0,001	0,001	0,001	0,0001
Regime quimioterápico					
Tempo entre término da QT e a NF	0,068	0,093	0,155		
Perda de Peso					
Anemia grave					
Contagem de granulócitos					
Contagem de leucócitos	0,157	0,086	0,023	0,021	0,013
Contagem de monócitos	0,138	0,209			
Sítio de infecção à apresentação	0,101	0,102	0,127	0,142	
Pulsção	0,251				
Modelo de Talcott					
- 2 Log Likelihood	24,358	26,018	27,708	36,153	38,290
Teste H&L	0,601	0,495	0,056	0,354	0,105

Quando se utilizou o Modelo PACI na análise multivariada (Tabela 43), observou-se que esta co-variável foi o único fator de risco independente para predição da necessidade de internação (OR 97,33; IC 95% 9,55-992,18 e $p = 0,0001$). Já a contagem inicial dos leucócitos apresentou-se, estatisticamente significativa, como fator de proteção contra a internação (OR 0,86; IC 95% 0,76-0,97 e $p = 0,013$), ou seja, para cada aumento de 100 leucócitos globais / mm^3 observou-se redução em 14% do risco de internação (Tabela 44).

Tabela 44: Ajuste final do modelo logístico, utilizando o Modelo PACI entre as co-variáveis. Descrição dos fatores, estatisticamente significantes, associados a necessidade de internação durante tratamento de neutropenia febril, utilizando-se ajustamento *ad-hoc* (NACLE, 2004). Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, 2004.

CO-VARIÁVEL	OR	IC (95%)	p-VALOR
Modelo PACI	97,33	9,55-992,18	0,0001
Contagem de leucócitos	0,86	0,76-0,97	0,013

6 DISCUSSÃO

6.1) Perfil dos pacientes estudados

A população estudada constituiu-se de pacientes com neutropenia febril e altos índices de fatores de mau prognóstico. Vinte e sete pacientes (45%) tinham idade ≥ 60 anos, tumor hematológico representava 63% dos episódios e 30% eram Talcott 1. Vinte episódios (33,3%) ocorreram em pacientes com emagrecimento importante (5% do peso no último mês) e 18 (30%) já haviam sofrido episódio prévio de neutropenia febril.

À internação hospitalar, observava-se que a maioria dos pacientes, 37 (61,7%), encontravam-se desidratados, 36 (60%) tinham escala de “*performance status* ECOG” ≥ 2 e 28 (46,7%) apresentavam sintomas relacionados à doença oncológica, classificados como graves. Oito pacientes (13,3%) apresentaram hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg), 17 (28,3%) necessitaram de oxigenioterapia suplementar e/ou apresentavam frequência respiratória maior que 24 irpm, 37 (80,4%) tinham algum tipo de distúrbio hidroeletrólítico, 31 (51,7%) tinham hemoglobina menor que 9 g/dL e oito (13,3%) tinham contagens de plaquetas inferiores a 20.000 / mm³.

Ao se aplicarem modelos de predição para complicações, deve-se preocupar principalmente com o valor preditivo negativo do teste, pois é necessário se evitar a classificação de pacientes de alto risco como portadores de baixo risco para complicações. Em populações de neutropênicos febris com muitos parâmetros clínicos sugestivos de má evolução clínica, é fácil prever quão trágico seria classificar erradamente um paciente como portador de baixo risco para complicações.

Dos 60 episódios de neutropenia febril estudados, 24 foram classificados como baixo risco de complicações pelo modelo de pontuação (MASCC). Entretanto, observou-se que cinco pacientes necessitariam ser internado caso fossem tratados em regime ambulatorial. Este erro de estratificação colocaria estes pacientes (20,8%) em maiores riscos para complicações potencialmente graves. Quando se subtraem dos 24 pacientes com pontuação ≥ 21 (baixo risco pelo Modelo MASCC) os pacientes portadores de infecções complexas, reduz-se para 17 o número de episódios classificados como baixo risco. Desta vez, observa-se que tais pacientes não apresentaram intercorrências, que determinariam em necessidade de internação, sendo, então, grupo ideal de pacientes a serem tratados em regime ambulatorial.

6.2) Condições e complexidades infecciosas

Pacientes neutropênicos febris podem ser classificados conforme o tipo de condição infecciosa. Os sítios infecciosos encontrados em pacientes neutropênicos febris variam

conforme o autor e a instituição estudada, sendo geralmente determinados pelo tipo de paciente (baixo ou alto risco de complicações), neoplasia e regime quimioterápico utilizado.

Apesar da rotina laboratorial e radiológica ter sido realizada na maioria dos casos, conforme protocolo, 17 episódios de neutropenia febril (28,3%) foram, ainda, classificados como febre de origem indeterminada. Vinte e sete episódios (45%) foram de infecção clínica e 16 (26,6%) de infecção microbiológica.

Observa-se, neste estudo, migração dos casos de FOI para infecção clínica, provavelmente pelo rigor adotado na procura e classificação da mucosite oral como sítio infeccioso. Entretanto, apesar de a cultura atualmente ser automatizada, os meios de coleta e de semeadura serem mais desenvolvidos, não se observa aumento da detecção do agente envolvido. Apesar de todos estes cuidados, apenas 20-30% dos pacientes neutropênicos febris terão o agente causador da infecção identificado (HUGHES *et al.*, 2002).

Conforme esperado, pacientes portadores de infecções microbiológicas permaneceram mais tempo internados, teve maior número de complicações e utilizaram antibioticoterapia mais prolongada (Tabela 13).

Uma falha técnica detectada na rotina dos procedimentos, e já corrigida, foi coleta de volume de hemoculturas inferior a 10ml. O volume de sangue estudado parece ser fator determinante para aumentar a sensibilidade, devendo ser enviados pelo menos 10 ml (ideal: 20 ml) (HUGHES *et al.*, 2002). Não há evidência de que a coleta de mais de duas ou três amostras de sangue, em sítios diferentes, dentro de um período de 24 h, aumente o rendimento diagnóstico da hemocultura (KLASTERSKY *et al.*, 2000; MERMEL *et al.*, 2001).

Em pacientes com cateter central, deve-se coletar uma amostra de sangue por esta via, exame não realizado nos pacientes deste estudo (MERMEL *et al.*, 2001; HUGHES *et al.*, 2002).

O episódio infeccioso pode também ser classificado como infecção simples ou complexa. Esta simples dicotomização traduz-se em real estratificação dos pacientes (ELTING *et al.*, 1997).

A maioria dos episódios de neutropenia febril estudados foi classificada como infecções complexas (33 episódios, correspondendo a 55% do total). Esses pacientes tiveram pior pontuação pelo Modelo MASCC, mas, apesar deste modelo de predição mostrar diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados (infecção simples versus complexa), sete episódios de infecções complexas ocorreram em pacientes com pontuação maior ou igual a 21 pontos (classificado como baixo risco para complicações).

Pacientes com infecção complexas apresentaram maior número de complicações ($p < 0,05$), maior tempo de internação e de antibioticoterapia, mas estes sem significância estatística. Provavelmente, o tempo prolongado de internação e de utilização de antibioticoterapia de largo espectro nos pacientes classificados como de baixo risco pelo sistema de pontuação trouxe viés nessa análise. A maioria destes era portador de infecção simples ou mesmo não apresentava sítio infeccioso evidente, necessitando, então, de menor tempo de internação e de antibioticoterapia.

6.3) Germes encontrados

Diferentemente da tendência mundial, onde se observa aumento progressivo da participação dos germes Gram-positivos durante episódios de neutropenia febril (HUGHES *et al.*, 2002), germes Gram-negativos foram causadores da infecção em doze dos casos aqui estudados (75%) e, em apenas três vezes, foi isolada bactéria multirresistente (necessário mudar o esquema de ATB em uso). A maioria das bactérias isoladas foi classificada como multissensível. Este perfil de sensibilidade aos antimicrobianos deve-se, em parte, ao uso racional de ATB nesta instituição (seguimento dos protocolos e CCIH atuante) assim como o não uso, rotineiro, de ATB profilático.

Também não se observou aumento da incidência de infecções por germes emergentes.

A pequena incidência de bactérias Gram-positivas é, em parte, justificada pela indicação restrita de implante de cateteres centrais de longa permanência em nossa população de doentes oncológicos.

6.4) Pacientes neutropênicos febris conforme modelos de predição

O tratamento dos pacientes neutropênicos febris sofreu modificações importantes nas últimas décadas. As freqüentes e constantes mudanças do perfil microbiológico não possibilitaram desenvolver protocolos de condutas universalmente adequados, obrigando os centro de tratamento oncológico a monitorar permanentemente os patógenos predominantes envolvidos no processo infeccioso, assim como sua sensibilidade aos antimicrobianos. Entretanto, o maior avanço é consequência do maior conhecimento sobre a heterogeneidade destes pacientes (ROBBINS, 2006).

Os modelos atuais de predição (Modelo de Talcott e sistema de pontuação) não consideram o sítio infeccioso e o agente etiológico como variáveis importantes para a predição de complicações em pacientes neutropênicos febris. Apesar de as infecções pulmonares extensas serem geralmente acompanhadas por maior morbimortalidade, a

importância prognóstica do sítio infeccioso é ainda controversa. É importante ressaltar que uma análise estratificada por sítio infeccioso poderia resultar em inúmeros subgrupos, com resultados não desejados tanto do ponto prático, quanto estatístico.

ELTING *et al.* (1997) agruparam os paciente com neutropenia febril em portadores de infecção simples ou complexa, sendo observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos, tanto para a taxa de resposta quanto para a sobrevida.

TALCOTT *et al.* (1992) definiram co-morbidades citando exemplos de condições clínicas determinantes da necessidade de internação (grupo 2). Desta forma, várias condições clínicas mórbidas, não descritas, seriam avaliadas subjetivamente. Isto pode explicar, em parte, a grande variação dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia observadas nos estudos. Apesar de não definir infecção complexa como tipo de co-morbidade determinante de internação, ao aplicar seu modelo prospectivamente, esses autores excluíram os pacientes com pneumonia, pielonefrite e bacteriemia, demonstrando preocupação e reconhecimento de que algumas apresentações infecciosas poderiam determinar maior chance de complicação, mesmo pertencendo ao grupo de baixo risco (grupo 4). A aplicabilidade prática deste modelo é questionável, visto as altas taxas de readmissão hospitalar (30%) e a maior incidência de modificação do regime antimicrobiano no grupo ambulatorial, embora sem óbitos.

Limitações também existem com o sistema de pontuação (KLASTERSKY *at al.*, 2000) desenvolvido em 2000. Os próprios autores ressaltaram a necessidade de validação deste modelo em outras instituições capacitadas para tratamento do neutropênico febril. A variável presença ou não de sítio infeccioso evidente foi avaliada, mas esta não apresentou significância estatística em prever necessidade de internação. Ao analisar o sítio infeccioso desta forma (presença ou ausência) promoveu-se grande viés, visto que complexidades infecciosas diferentes foram analisadas em mesmo grupo, podendo justificar a ausência de significância estatística nesse estudo (paciente com pneumonia ou periodontite eram classificados igualmente como portadores de sítio infeccioso evidente).

A publicação recente de CHERIF *et al.* (2006) reforça a necessidade de melhora no modelo MASCC. Esses autores observaram que 15% dos pacientes classificados como de baixo risco evoluíram com complicações graves e 36% desses não eram elegíveis para antibioticoterapia oral. Foi então preconizado utilizar o modelo de MASCC e excluir os pacientes que evoluíssem, durante a internação, com complicações graves ou apresentassem infecções microbiológicas. Apesar de demonstrar a necessidade de melhor classificação dos pacientes com baixo risco, CHERIF *et al.* (2006) manteve os pacientes

internados até lise da febre, não sendo permitido utilizar estes dados para seleção de pacientes para tratamento inicialmente domiciliar com antibiótico oral.

O presente estudo permite concluir que a exclusão dos pacientes portadores de infecção complexa no grupo considerado de baixo risco, pelo sistema de pontuação original, determina melhora significativa da qualidade deste modelo. Esta modificação determina sensibilidade de 100% em diagnosticar pacientes portadores de alto risco para complicações, além de manter altos níveis de especificidade, com valor preditivo negativo de 100%.

6.5) Avaliação da qualidade e concordância entre os modelos de predições

Com base nas análises de concordância entre os modelos de predição de complicação utilizados (Talcott, MASCC e Modelo PACI) observa-se que este novo modelo possibilita grande avanço na predição de complicação entre neutropênicos febris. Assim como esperado, observa-se alto índice de concordância entre o Modelo PACI e o modelo MASCC, ou seja, este novo modelo mantém as características do modelo original (Modelo MASCC), além de acrescentar grandes benefícios em acurácia, sensibilidade e valor preditivo negativo.

Ao avaliar a concordância entre os modelos (Talcott, Modelo MASCC e Modelo PACI) com necessidade de internação, fica evidente que o modelo modificado apresenta o maior índice de Kappa (= 0,735), melhor acurácia e sensibilidade de 100% em detectar pacientes com alto risco para complicações, além de alta especificidade.

Estes dados, confrontados com os valores obtidos com os Modelos de Talcott e Modelo MASCC, permitem concluir que é recomendável excluir pacientes portadores de infecção complexa do grupo considerado de baixo risco pelo sistema de pontuação original.

É provável que este simples ajuste possa determinar maior segurança e manutenção das baixas taxas de complicações e falhas terapêuticas quando se tratam casos de neutropenia febril em nível ambulatorial.

6.6) Fatores relacionados ao óbito

Nove óbitos em 60 episódios representam 15%, mas este valor se reduz para 11,6% quando se analisam apenas os sete óbitos relacionados ao evento infeccioso. Esta taxa encontra-se de acordo com a literatura (10-15%) (TALCOTT et al., 1992; PIZZO, 1999; VISCOLI *et al.*, 2005), apesar de a população estudada ser de neutropênicos febris com risco mais elevado para complicações clínicas.

Assim como TALCOTT *et al.*, 1992 e KLASTERSKY *et al.*, 2000, não ocorreu óbito nos pacientes classificados como portadores de baixo risco para complicações, nesse estudo, independentemente do modelo analisado (Talcott, MASCC ou Modelo PACI).

Os óbitos ocorreram em pacientes com doença oncológica avançada e com escala de “*performance status* ECOG” ≥ 2 . Neste estudo, 71,4% das mortes ocorreram em portadores de doença hematológica.

A maioria dos pacientes, que evoluíram para óbito neste estudo, apresentou sua primeira complicação dentro das primeiras 72 horas da internação. Apesar da ampliação do espectro antimicrobiano em seis dos sete óbitos (85,71%), assim como utilização do suporte intensivo do CTI, estes pacientes desenvolveram sepse grave com falência de múltiplos órgãos como mecanismo fisiopatológico do óbito.

As variáveis que apresentaram significância estatística após análise univariada foram: origem do paciente, hemotransfusão relacionada a sangramento prévio, episódio prévio de neutropenia febril, uso prévio de antifúngico, anemia grave, número de comorbidades à apresentação, número de sítios infecciosos à apresentação, duração e recorrência da febre, mudança da antibioticoterapia, escala de “*performance status* ECOG”, desidratação, necessidade de cuidados hospitalares intensivos, contagem global de leucócitos, nadir da neutropenia e presença de neutropenia grave.

Entretanto, após análise multivariada, a única variável independente para óbito foi a necessidade de cuidados hospitalares intensivos. Paciente com necessidade de cuidados hospitalares intensivos teve 14 vezes mais chance de evoluir para óbito quando comparado com paciente que não apresentava essa necessidade, sendo $p = 0,016$ (IC 95% 1,64 – 126,72).

6.7) Fatores relacionados à necessidade de internação

Foi definida como necessidade de internação a presença de um ou mais parâmetros clínicos ou laboratoriais descritos na Tabela 9. Apesar de não existir, na literatura, definição imutável e inquestionável para esta questão, considerou-se que presença de qualquer um destes parâmetros determinaria aumento do risco para complicações. Neutropênico febril verdadeiramente de baixo risco para complicações seria aquele que não apresentasse, à internação ou durante a resolução do quadro neutropênico, nenhuma complicação que determinasse necessidade para internação.

Os parâmetros clínicos possivelmente relacionados à esta necessidade de internação foram analisados juntamente com o Modelo MASCC e, após, com o Modelo PACI.

Após análise multivariada incluindo o Modelo MASCC (Tabela 41 e 42), evidencia-se que as variáveis independentes para predição de necessidade de internação são: o Modelo MASCC, Modelo de Talcott e mucosite oral.

Quando é incluindo o Modelo PACI (Tabela 43 e 44) observa-se que a única variável de risco, independente para predição de necessidade de internação, foi este novo modelo. Evidenciou-se, também, que a contagem global de leucócitos correlacionou-se como fator de proteção contra internação.

Observa-se que o Modelo de Talcott é considerado variável independente, quando se utiliza modelo de pontuação original, mas perde significância estatística quando analisada juntamente com o Modelo PACI. Esta diferença pode ser justificada pela inclusão da presença ou não de complexidade infecciosa neste novo modelo.

Para evitar multicolinearidade, a mucosite oral não foi avaliada juntamente com o novo modelo, pois quando apresenta grau > 2 foi classificada como infecção complexa.

Estes dados devem ser analisados com cautela. TALCOTT *et al.* (1992), ao aplicarem seu modelo em análise prospectiva, observaram 30% de falha terapêutica, provavelmente relacionada à desidratação. Pacientes com mucosite oral tendem a ter ingestão oral insuficiente e, conseqüentemente, têm maior chance de desenvolver desidratação. É importante procurar ativamente a mucosite oral entre os pacientes neutropênicos febris, assim como, também, classificá-la como simples ou complexa, o que facilita a comparação de dados e permite melhor reprodutividade clínica.

Os níveis dos granulócitos não apresentaram significância estatística como fator de risco para internação, mas a contagem global dos leucócitos foi considerada fator de proteção quando se utilizou o Modelo PACI. Estes resultados concordam com os de BODEY *et al.* (1966) e os de JONGH *et al.* (1986), mas discrepam dos apresentados nas publicações de TALCOTT *et al.* (1988), e KLASTERSKY *et al.* (2000).

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Tamanho da amostra

Limitação evidente deste estudo é o tamanho da amostra e a análise de episódios ao invés de pacientes. Entretanto, a taxa de captação de doentes nesta instituição é muito significativa (60 episódios em nove meses, em apenas um centro). Em amostras de tamanho pequeno há inevitavelmente perda de precisão na inferência estatística, além de maior probabilidade de os dados logísticos apresentarem separação.

Centro Único

Os pacientes analisados neste estudo são de apenas uma instituição oncológica, mas é importante ressaltar que este centro de tratamento do câncer é composto por vários oncologistas (nove oncologistas do corpo clínico do hospital, além de duas clínicas associadas, sendo que cada uma delas é constituída por 15 oncologistas e 2 hematologistas).

Análise Estatística

Para análise dos fatores associados à necessidade de internação e ao óbito utilizaram duas estratégias de análise de dados logísticos na situação de separação quase-completa. A primeira foi um ajustamento *ad-hoc* (dados manipulados), proposta de dissertação de Denise Pimenta Nacle, no Departamento de Estatística da Universidade Federal de Minas Gerais. O uso desta proposta garante a existência dos estimadores de máxima verossimilhança e, conseqüentemente, a existência dos parâmetros do modelo logístico. Assim, foi possível investigar o relacionamento das co-variáveis com o evento de interesse, necessidade de internação e óbito. A segunda estratégia foi o uso da regressão logística exata. No entanto, esta metodologia não foi eficiente para estimar os parâmetros no ajuste de modelos múltiplos. Duas desvantagens se destacam nesta estratégia; uma, é que um dos limites do intervalo de confiança para o parâmetro é estimado como + ou – infinito, não tendo interpretação razoável; outra desvantagem é que todas as co-variáveis necessitam ser categorizadas, não permitindo análise de co-variáveis contínuas. HEINZE & SCHEMPER (2002), baseados em verossimilhança penalizada, propõem a estimação do parâmetro utilizando *software* específico, implementado pelos autores na regressão logística. Apesar desta solução apresentar menor *viés* na estimação dos parâmetros, o *software* não é disponível.

Coleta de amostras inadequadas

A coleta de volume de hemoculturas inferiores a 10ml reduz a sensibilidade do exame, assim como a não-coleta de amostra de sangue em cateter central, quando presente, reduz a chance em detecção do sítio infeccioso.

Observou-se falta de uniformização durante a realização dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos, impossibilitando análises do impacto da presença ou não de germes resistentes em pacientes neutropênicos febris.

8 CONCLUSÕES

- O presente estudo evidenciou que o modelo proposto, denominado Modelo PACI (Modelo de Pontuação Ajustado pela Complexidade Infecçiosa), é superior aos Modelos de Talcott e MASCC, em uso na atualidade, na estratificação de risco em pacientes neutropênicos febris. A exclusão dos pacientes com infecção complexa do grupo considerado como de baixo risco, pelo Modelo MASCC, é de fácil aplicação e possibilita considerável ganho em segurança durante tratamento ambulatorial.
- A constatação de que pacientes com infecções microbiológicas e / ou infecções complexas permaneceram mais tempo internados, tiveram maiores números de complicações e necessitaram utilizar antibioticoterapia por mais dias fortalecem as recomendações existentes no Modelo PACI.
- A única variável com significância estatística para prever óbito foi a presença da necessidade de cuidados hospitalares intensivos.
- Durante a análise dos fatores de risco para necessidade de internação, observou-se que seria suficiente apenas classificar o paciente neutropênico febril conforme o Modelo PACI (pacientes classificados como de baixo risco para complicações, por este novo modelo, evoluíram sem intercorrências clínicas). Entretanto, quando se utilizou o Modelo MASCC, manteve-se a necessidade de classificar esses pacientes pelo Modelo de Talcott, assim como categorizar a mucosite oral. Desta forma, o novo modelo confirma sua superioridade sobre os modelos de Talcott e MASCC.

9 PROPOSIÇÕES

- Realização de estudos prospectivos para esclarecimento da segurança e eficácia dos regimes ambulatoriais com antibióticos orais.
- Ampliação deste estudo, envolvendo outros centros oncológicos, com vista a validar o Modelo PACI.

10 REFERÊNCIAS

- 1) ALBERT, A.; ANDERSON, J.A.. On the existence of maximum likelihood estimates in logistic regression models. *Biometrika*, v. 71, n. 1, p. 1-10, 1984.
- 2) ANAISSIE, E.J.; SAMONIS, G.; KALBAKIS, K.; *et al.* Therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: results of a prospective, randomized trial with cost analysis. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 37th., 1997, Toronto. *Proceedings of the Thirty-Seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington: American Society for Microbiology, 1997. Abstract LM-51.
- 3) ANNE, S.; REISMAN, R.E. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, v. 74, n. 2, p. 167-70, Feb. 1995.
- 4) ARMSTRONG, D. Empiric therapy for the immunocompromised host. *Rev Infect Dis*, v. 13, suppl. 9, p. S763-9, July-Aug. 1991.
- 5) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR 6023*. Informação e documentação: referências – elaboração. Rio de Janeiro: ABNT, ago. 2002.
- 6) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *NBR 10520*. Apresentação de citações em documentos. Rio de Janeiro: ABNT. 2002.
- 7) BADEN, L.R. Prophylactic Antimicrobial Agents and the Importance of Fitness. *N Engl J Med.*, v. 353, n. 10, p. 1052-54, 8 Sept. 2005.
- 8) BARBER, F.D. Management of fever in neutropenic patients with cancer. *Nurs Clin North Am.*, v. 36, n. 4, p. 631-644, Dec. 2001.
- 9) BEGUIM, Y.; BENOIT, Y.; CROKAERT, F.; *et al.* Outpatient and home parenteral antibiotic therapy (OHPAT) in low-risk febrile neutropenia: consensus statement of a Belgian panel. *Acta Clin Belg*, v. 57, n. 6, p. 309-316, Nov-Dec. 2002.
- 10) BERGER, A.M.; FALL-DICKSON, J.M. Adverse Effects of treatment. In: DEVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. (Ed.). *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2004. chapter 54, section 2, p. 2523-2535.
- 11) BILLE, J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents.*, v. 16, n. 2, p. 87-89, Oct. 2000.
- 12) BLIZIOTIS, I.A.; MICHALOPOULOS, A.; KASIAKOU, S.K.; *et al.* Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile

- neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.*, v. 80, n. 9, p. 1146-56, Sept. 2005.
- 13) BLOT, E.; HÉRON, F. Oral antibiotic for febrile patients with neutropenic due to cancer chemotherapy. *N Engl J Med.*, v. 342, n. 1, p. 55, 2000 (Correspondence); Autor repl. 56-8, Jan. 2000.
 - 14) BODEY, G.P.; BUCKLEY, M.; SATHE, Y.S.; *et al.* Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.*, v. 64, n. 2, p. 328-40, Feb. 1966.
 - 15) BODEY, G.P. Antibiotics in patients with neutropenia. *Arch Intern Med.*, v. 144, n. 9, p. 1845-51, Sept. 1984.
 - 16) BODEY, G.P.; JADEJA, L.; ELTING, L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med.*, v. 145, n. 9, p. 1621-9, Sept. 1985.
 - 17) BODEY, G.P.; ROLSTON K.V. Management of fever in neutropenic patients. *J Infect Chemother.*, v. 7, n. 1, p. 1-9, Mar. 2001.
 - 18) BOW, E.J.; LAVERDIERE, M.; LUSSIER, N.; *et al.* Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients. a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer*, v. 94, n. 12, p. 3230-46, 15 June 2002.
 - 19) BUCANEVE, G.; MICOZZI, A.; MENICHETTI, F.; *et al.* Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.*, v. 353, n. 10, p. 977-87, 8 Sept. 2005.
 - 20) BUCHANAN, G.R. Approach to treatment of the febrile cancer patient with low-risk neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.*, v. 7, n. 5, p. 919-935, Oct. 1993.
 - 21) CHAMILOS, G.; BAMIAS, A.; EFSTATHIOU, E.; *et al.* Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. *Cancer*, v. 103, n. 12, p. 2629, 15 June 2005.
 - 22) CHAYAKULKEEREE, M.; THAMLIKITKUL, V. Risk index for predicting complications and prognosis in Thai patients with neutropenia and fever. *J Med Assoc Thai.*, v. 86, n. 3, p. 212-23, Mar. 2003.
 - 23) CHERIF, H.; JOHANSSON, E.; BJORKHOLM, M., *et al.* The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica*, v. 91, n. 2, p. 215-22, Feb. 2006.
 - 24) CHO, S.Y.; CHOI, H.Y. Opportunistic fungal infections among cancer patients. A ten-year autopsy study. *Am J Clin Pathol.*, v. 72, n. 4, p. 617-21, Oct. 1979.

- 25) COLOSIMO, E.A.; FRANCO, G.C.; COUTO, B.M. The logistic regression model and rare events. *Estadística.*, v. 47, n. 148, p. 1-16, 1998.
- 26) COMETTA, A.; ZINNER, S.; DE BOCK, R.; *et al.* Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother.*, v. 39, n. 2, p. 445-452, Feb. 1995.
- 27) COSGROVE, S.E.; SAKOULAS, G.; PERENCEVICH, E.N.; *et al.* Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.*, v. 36, n. 1, p. 53-9, 1 Jan. 2003.
- 28) CULLEN, M.; STEVEN, N.; BILLINGHAM, L.; *et al.* Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med.*, v. 353, n. 10, p. 988-98, 8 Sept. 2005.
- 29) DAVIS, D.D.; RAEBEL, M.A. Ambulatory management of chemotherapy-induced fever and neutropenia in adult cancer patients. *Ann Pharmacother.*, v. 32, n. 12, p. 1317-23, Dec. 1998.
- 30) de BONT, E.S.; VELLENGA, E.; SWAANENBURG, J.C. ; *et al.* Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicaemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Br J Haematol.*, v. 107, n. 2, p. 375-380, Nov. 1999.
- 31) de JONGH, C.A.; JOSHI, J.H.; NEWMAN, D.A.; *et al.* Antibiotic synergism and response in gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med.*, v. 80, n. 5C, p. 96-100, May 1986.
- 32) de PAUW, B.E.; PATTERSON, T.F. Should the consensus guidelines' specific criteria for the diagnosis of invasive fungal infection be changed? *Clin Infect Dis.*, v. 41, suppl. 6, p. S377-80, 15 Sept. 2005.
- 33) DINUBILE, M.J. Stopping antibiotic therapy in neutropenic patients. *Ann Intern Med.*, v. 108, n. 2, p. 289-92, Feb. 1988.
- 34) DONOWITZ, G.R.; MAKI, D.G.; CRNICH C.J.; *et al.* Infections in the Neutropenic Patient - New Views of an Old Problem. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 43TH., 2001, Orlando. Education Program Book: *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, Dec. 2001. p. 113-139.
- 35) DYKEWICZ, C.A.; JAFFE, H.Á.; KAPLAN, J.E. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients –

- recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of American, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, v 6, p. 659-727, 2000.
- 36) ELLIOTT, C.R.; PATER, J.L. The effect of different measures of outcome on the results of studies of empiric antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Invest Med.*, v. 11, p. 327-330, 1998.
- 37) ELTING, L.S.; RUBENSTEIN, E.B.; ROLSTON, K.V.; *et al.* Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis.*, v. 25, n. 2, p. 247-259, Aug. 1997.
- 38) ELTING, L.S. Stratification in clinical trials of febrile neutropenic. *Support Care Center*, v. 6, n. 5, p. 457-461, Sept. 1998.
- 39) ELTING, L.S.; CANTOR, S.B. Outcomes and costs of febrile neutropenia: adventures in the science and art of treatment choices. *Support Care Cancer*, v. 10, n.3, p. 189-96, Apr. 2002.
- 40) ERIKSSON, U.; SEIFERT, B.; SCHAFFNER, A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ.*, v. 322, n. 7286, p. 579-82, 10 Mar. 2001.
- 41) ESCALANTE, C.P.; RUBENSTEIN, E.B.; ROLSTON, K.V. Outpatient antibiotic therapy for febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer Invest.*, v. 15, n. 3, p. 237-42, 1997.
- 42) ESCALANTE, C.P.; WEISER, M.A.; MANZULLO, E.; *et al.* Outcomes of treatment pathways in outpatients treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*, v. 12, n. 9, p. 657-62, Sept. 2004.
- 43) FELD, R. Criteria for response in patients in clinical trials of empiric antibiotic regimens for febrile neutropenia. Is there agreement? *Support Care Cancer*, v. 6, n. 5, p. 444-448, Sept. 1998.
- 44) FELD, R.; PAESMANS, M.; FREIFELD, A.G.; *et al.* Methodology for Clinical Trials Involving Patients With Cancer Who Have Febrile Neutropenic: Updated Guidelines Of The Immunocompromised Host Society / Multinational Association For Supportive Care In Cancer, With Emphasis On Outpatient Studies. *Clin Infect Dis.*, v. 35, n. 12, p. 1463-8, Dec. 2002.
- 45) FIGUEREDO, A.T.; HRYNIUK, W.M.; STRAUTMANIS, I.; *et al.* Co-trimoxazole prophylaxis during high-dose chemotherapy of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.*, v. 3, n. 1, p. 54-64, Jan. 1985.

- 46) FINBERG, R.W.; TALCOTT, J.A. Fever and neutropenia – How to use a new treatment strategy. *N Engl J Med.*, v. 341, n. 5, p. 362-3, 29 July 1999.
- 47) FREIFELD, A.G.; PIZZO, P.A. The outpatient management of febrile neutropenia in cancer patients. *Oncology (Williston Park)*, v. 10, n. 4, p. 599-606, 611-2, discussion 615-6, Apr. 1996.
- 48) FREIFELD, A.; MARCHIGIANI, D.; WALSH, T.; *et al.* 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.*, v. 341, n. 5, p. 305-311, 29 July 1999.
- 49) GAFTER-GVILI, A.; FRASER, A.; PAUL, M.; *et al.* Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.*, v. 142, n. 12, p. 979-95, 21 June 2005.
- 50) GØTZSCHE, P.C.; JOHANSEN, H.K. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev* (2): CD000026. Review, 2002.
- 51) HATHORN, JW.; LYKE, K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis.*, v. 24, suppl. 2, p. S256-65, Feb. 1997.
- 52) HEINZE, G.; SCHEMPER, M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med.*, v. 21, n. 16, p. 2409-19, 30 Aug. 2002.
- 53) HIDALGO, M.; HORNEDO, J.; LUMBRERAS, C.; *et al.* Ambulatory care of patients with oral ofloxacin. Results of a randomized clinical trial. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, 33th., 1997, Denver, CO, USA. Proceedings of American Society of Clinical Oncology: 1997. p. 57.
- 54) HIDALGO, M.; HORNEDO, J.; LUMBRERAS, C.; *et al.* Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever. a prospective, randomized clinical trial. *Cancer*, v. 85, n. 1, p. 213-9, 1 Jan. 1999.
- 55) HOFFMAN-TERRY, M.; FRAIMOW, H.S.; FOX, T.R. Adverse effects of outpatient parenteral antibiotic therapy. *Am J Med.*, v. 106, n. 1, p. 44-9, Jan. 1999.
- 56) HUGHES, W.T.; ARMSTRONG, D.; BODEY, G.P.; *et al.* Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis.*, v. 161, n. 3, p. 381-96, Mar. 1990.
- 57) HUGHES, W.T.; ARMSTRONG, D.; BODEY, G.P.; *et al.* 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.*, v. 34, n. 6, p. 730-51, 15 Mar. 2002.

- 58) HYLAND, S.A. Assessing the oral cavity. In: FRANK-SROMBERG, M.; OLSEN SJ. *Instruments for clinical Health-care research*. London: Jones and Bartlett Publishers International, 1997. 519.
- 59) IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY. Consensus panel of the design analysis and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J Infect Dis*, v. 161, n. 3, p. 397-401, Mar. 1990.
- 60) INNES, H.E.; SMITH, D.B.; O'REILLY, S.M.; *et al.* Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomized controlled single center study. *Br J Cancer*, v. 89, n. 1, p. 43-9, 7 July 2003.
- 61) INTRAGUMTORNCHAI, T.; SUTHEESOPHON, J.; SUTCHARITCHAN.; *et al.* A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*, v 37, p. 351-60, Apr. 2000.
- 62) JÁNDULA, BM.; MARTINO, R.; GURGI, M.; *et al.* Treatment of febrile neutropenia with cefepime monotherapy. *Chemotherapy*, v. 47, n. 3, p. 226-231, May-June 2001.
- 63) JONES, P.; ROLSTON, K.; FAINSTEIN, V.; *et al.* Aztreonam plus vancomycin (plus amikacin) vs. moxalactam plus ticarcillin for the empiric treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Rev Infect Dis.*, v. 7, suppl 4, p. S741-6, Nov-Dec 1985.
- 64) KAMANA, M.; ESCALANTE, C.; MULLEN, C.A.; *et al.* Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer*, v. 104, n. 2, p. 422-6, 15 July 2005.
- 65) KANDA, Y.; YAMAMOTO, R.; CHIZUKA, A.; *et al.* Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients: A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer*, v. 89, n. 7, p. 1611-1625, Oct. 2000.
- 66) KARAN, M.A. Predictive value of higher plasma interleukin-6 levels in patients with febrile neutropenia. *Arch Med Res.*, v. 33, n. 6, p. 557-561, Nov-Dec. 2002.
- 67) KARTHAUS, M.; *et al.* Ceftriaxone in the outpatient treatment of cancer patient with fever and neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, v. 17, n. 7, p. 501-4, July 1998.
- 68) KARTHAUS, M.; EGERER, G.; JURGENS, H. Outpatient treatment of cancer patient with fever and neutropenia. *Antibiot Chemother.*, v. 50, p. 47-58, 2000.
- 69) KERN, W.V.; COMETTA, A.; DE BOCK, R.; *et al.* For the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for

- fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med.*, v. 341, n. 5, p. 312-318, 29 July 1999.
- 70) KERN, W.V. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis.*, v. 14, n. 4, p. 415-22, Aug. 2001.
- 71) KERN, W.V. Risk assessment and treatment for low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.*, v. 42, n. 4, p. 533-40, 15 Feb. 2006.
- 72) KIBBLER, C.C. Empirical antifungal therapy in febrile neutropenic patients: current status. *Curr Top Med Mycol.*, v. 8, p. 5-14, Dec. 1997.
- 73) KLASTERSKY, J.; PAESMANS, M.; RUBENSTEIN, E.B.; *et al.* The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.*, v. 12, n. 16, p. 3038-51, Aug. 2000.
- 74) KLASTERSKY, J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis.*, v. 39, suppl. 1, p. S32-7, 15 July 2004a.
- 75) KLASTERSKY, J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia – more rational and less empirical? *N Engl J Med.*, v. 351, n. 14, p. 1445-7, 30 Sept. 2004b.
- 76) KOH, A.; PIZZO, P.A. Empirical oral antibiotic therapy for low risk febrile cancer patients with neutropenia. *Cancer Invest.*, v. 20, n. 3, p. 420-33, 2002.
- 77) LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. An Application of Hierarchical Kappa-type Statistics in the Assessment of Majority Agreement among Multiple Observers. *Biometrics*, v. 33, n. 2, p. 363-74, June 1977.
- 78) LARSON, E.; NIRENBERG, A. Evidence-based nursing practice to prevent infection in hospitalized neutropenic patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*, v. 31, n. 4, p. 717-25, 13 July 2004.
- 79) LINK, H.; BÖHME, A.; CORNELLY, O.A.; *et al.* Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever; Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG – German Cancer Society). *Ann Hematol.*, v. 82, suppl. 2, p. S105-117, Sept. 2003.
- 80) LISHNER, M. Oral antibiotic for febrile patients with neutropenic due to cancer chemotherapy. *N Engl J Med.*, v. 342, n. 1, p. 56, 2000 (Correspondence); Autor repl. 56-8, Jan. 2000.

- 81) LYMAN, G.H.; BALDUCCI, L. A cost analysis of hematopoietic colony-stimulating factors. *Oncology*, v. 9, suppl. 11, p. S85-91, Nov. 1995.
- 82) MALIK, I.A.; ABBAS, Z.; KARIM, M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients [published erratum appears in *Lancet* 1992 Jul 11;340(8811):128]. *Lancet*, v. 339, n. 8801, p. 1092-6, 2 May 1992.
- 83) MALIK, I.A.; KHAN, W.A.; KARIM, M.; *et al.* Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med.*, v. 98, n. 3, p. 224-231, Mar 1995.
- 84) MARTIN, M.; PIENKOWSKI, T.; MACKEY, J.; *et al.* Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.*, v. 352, n. 22, p. 2302-2313, 2 June 2005.
- 85) MARTY, F.M.; LEE, S.J.; FAHEY, M.M.; *et al.* Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Blood*, v. 102, n. 8, p. 2768-76, 15 Oct. 2003.
- 86) MERMEL, L.A.; FARR, B.M.; SHERERTZ, R.J.; *et al.* IDSA guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.*, v. 32, n. 9, p. 1249-72, 1 May 2001.
- 87) MICKEY, R.M.; GREENLAND, S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol.*, v. 129, n. 1, p. 125-37, 1989.
- 88) MINOTTI, V.; GENTILE, G.; BUCANEVE, G.; *et al.* Domiciliary treatment of febrile episodes in cancer patients: a prospective randomized trial comparing oral versus parenteral empirical antibiotic treatment. *Support Care Cancer*, v. 7, n. 3, p. 134-9, May 1999.
- 89) MOORE, T.; SHIFTAN, T.A.; KNIGHT, C.A.; *et al.* A prospective trial assessing a risk model for filgrastim use on chemotherapy dose intensity in the adjuvant treatment of stage I-III breast cancer patients. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, 37th., 2001, San Francisco. *Proceedings of ASCO.*, 2001. P. 20:8B (ABSTRACT 1778).
- 90) MORRISON, V.A.; PICOZZI, V.; SCOTT, S.; *et al.* The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analyses. *Clin Lymphoma*, v. 2, n. 1, p. 47-56, 2001.

- 91) MORRISON, V.A. An overview of the management of infection and febrile neutropenia in patients with cancer. *Supportive Cancer Therapy*. v. 2, n. 2, p. 88-94, Jan. 2005.
- 92) MULLEN, C.A.; PETROPOULOS, D.; ROBERTS, W.M. ; *et al.* Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer*, v. 86, n. 1, p. 126-134, 1 July 1999.
- 93) NACLE, D.P. *Estimadores de máxima verossimilhança em modelos de regressão logística na situação de separação quase-completa*. 2004. 58f. Dissertação (Mestrado em Estatística) – Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Estatística, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
- 94) NIJHUIS, C.O.; DAENEN, S.M.; VELLENGA, E. ; *et al.* Fever and neutropenia in cancer patients: the diagnostic role of cytokines in risk assessment strategies. *Crit Rev Oncol Hematol.*, v. 44, n.2, p. 163-174, Nov. 2002.
- 95) NIJHUIS, C.O.; KAMPS, W.A.; DAENEN, S.M.; *et al.* Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*, v. 23, n. 30, p. 7437-44, 20 Oct. 2005.
- 96) OZER, H.; ARMITAGE, J.O.; BENNETT, C.L.; *et al.* 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol.*, v. 18, n. 20, p. 3558-3585, 15 Oct. 2000.
- 97) OZER, H. New directions in the management of chemotherapy-induced neutropenia: Risk models, special populations, and quality of life. *Semin Oncol.*, v. 30, n. 4, suppl. 13, p. 18-23, Aug. 2003.
- 98) PAESMANS, M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*, v. 16, n. 2, p. 107-11, Oct. 2000.
- 99) PAPPAS, P.G.; REX, J.H.; SOBEL, J.D.; *et al.* Guidelines for treatment of candidiasis. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*, v. 38, n.2, p. 161-89, 15 Jan. 2004.
- 100) PICHICHERO, M.E. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics*, v. 115, n. 4, p. 1048-57, Apr. 2005.
- 101) PIZZO, P.A.; *et al.* A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination of antibiotic in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med*, v. 315, p. 552-558, 1986.

- 102) PIZZO, P.A. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.*, v. 328, n. 18, p. 1323-32, 6 May 1993.
- 103) PIZZO, P.A. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med.*, v. 341, n. 12, p. 893-900, 16 Sept. 1999.
- 104) PRETE, S.A.D.; RYAN, S.P.; JACOBSON, J.S.; *et al.* Safety and costs of treating of neutropenic fever in an outpatient setting. *Conn Med.*, v. 63, n.12, p.713-717, Dec 1999.
- 105) RAAD, I.I.; WHIMBEY, E.E.; ROLSTON, K.V.; *et al.* A comparasion of aztreonam plus vancomycin and imipenem plus vancomycin as intial therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Cancer*, v. 77, n.7, p.1386-94, 1 Apr. 1996.
- 106) RAMPHAL, R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis.*, v. 39, suppl. 1, p. 25-31, 15 July 2004.
- 107) ROBBINS, G.K. Fever in the neutropenic patient with cancer. *Uptodate*, Online 12.1. Disponível em www.uptodate.com. Acesso em 24/02/2006.
- 108) ROLSTON, K.V.; RUBENSTEIN, E.B.; ELTING, L.S.; *et al.* Ambulatory management of febrile episodes in low-risk neutropenic patients. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS IN CHEMOTHERAPY, 35th., 1995, San Francisco, CA. *Programs and Proceedings of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents in Chemotherapy*, San Francisco: 1995. p. 333 (abstract 2235).
- 109) ROLSTON, K.V. Expanding the options for risk-based therapy in febrile neutropenia. *Diagn Microbiol Infec Dis.*, v. 31, n. 2, p. 411-16, June 1998a.
- 110) ROLSTON, K.V. Risk assessment and risk-based therapy in febrile neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, v. 17, n. 7, p. 461-463, July 1998b.
- 111) ROLSTON, K.V. New trends in patient management: Risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.*, v. 29, n. 3, p. 515-521, Sept. 1999.
- 112) ROLSTON, K.V. Oral antibiotic administration and early hospital discharge is a safe and effective alternative for treatment of low-risk neutropenic fever. *Cancer Treat Rev.*, v. 29, n. 6, p. 551-4, Dec. 2003.
- 113) ROLSTON, K.V. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis.*, v. 40, suppl. 4, p. S246-52, 1 Apr. 2005.

- 114) ROMANO, A.; GUÉANT-RODRIGUES, R.M.; VIOLA, M.; *et al.* Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med.*, v. 141, n. 1, p. 16-22, 6 July 2004.
- 115) RUBENSTEIN, E.B.; ROLSTON, K.; MORELAND, B.; *et al.* Ambulatory treatment of febrile episodes in neutropenic patients. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, v. 9, p. 321, 1990.
- 116) RUBENSTEIN, E.B.; ROLSTON, K.; BENJAMIN, R.S.; *et al.* Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer*, v. 71, n. 11, p. 3640-6, 1 June 1993.
- 117) RUBIN, M.; HATHORN, J.W.; PIZZO, P.A. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest.*, v. 6, n. 2, p. 167-84, 1988.
- 118) RUBIN, R.H.; FERRARO, M.J. Understanding and diagnosing infectious complications in the immunocompromised host. Current issues and trends. *Hematol Oncol Clin North Am.*, v. 7, n. 4, p. 795-812, Aug. 1993.
- 119) SCHIMPFF, S.C.; YOUNG, V.M.; GREENE, W.H.; *et al.* Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med.*, v. 77, n. 5, p. 707-14, Nov. 1972.
- 120) SCHIMPFF, S.C. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med.*, v. 80, n. 5C, p.13-20, May 1986.
- 121) SCOTT, S. Identification of cancer patients at high risk of febrile neutropenia. *Am J Health Syst Pharm.*, v. 59, n. 15, suppl. 4, p. S16-19, 1 Aug. 2002.
- 122) SEGAL, B.H.; WALSH, T.J.; HOLLAND, S.M. Infections in the cancer patient. In: DEVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A.(Ed.). *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 2815.
- 123) SEGAL, B.H.; WALSH, T.J.; HOLLAND, S.M. Infections in the cancer patient. In: DEVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A (Ed.). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2004. p. 2461-2514.
- 124) SEPKOWITZ, K.A. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis.* v. 40, suppl. 4, p. S253-6, 1 Apr. 2005.
- 125) SICKLES, E.A.; GREENE, W.H.; WIERNIK, P.H. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med.*, v. 135, n. 5, p. 715-9, May 1975.
- 126) SILBER, J.H.; FRIDMAN, M.; DIPAOLA, R.S.; *et al.* First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol.*, v. 16, n. 7, p. 2392-400, July 1998.

- 127) SIPSAS, N.V.; BODEY, G.P.; KONTOYIANNIS, D.P. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*, v. 103, n. 6, p. 1103-13, 15 Mar. 2005.
- 128) SOUBANI, A.O.; CHANDRASEKAR, P.H. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*, v. 121, n. 6, p. 1988-99, June 2002.
- 129) SÜDHOFF, T.; GIAGOUNIDIS, A.; KARTHAUS, M. Evaluation of neutropenic fever: value of serum and plasma parameters in clinical practice. *Chemotherapy*, v.46, n. 2, p. 77-85, Mar-Apr. 2000.
- 130) SULLIVAN, K.M.; DYKEWICZ, C.A.; LONGWORTH, D.L.; *et al.* Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: The Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 43TH., 2001, Orlando. Education Program Book: *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, Dec. 2001. p. 392-42.
- 131) TALCOTT, J.A.; FINBERG, R.; MAYER, R.J.; *et al.* The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.*, v. 148, n. 12, p. 2561-8, Dec. 1988.
- 132) TALCOTT, J.A.; SIEGEL, R.D.; FINBERG, R.; *et al.* Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center, validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*, v. 10, n. 2, p. 316-22, Feb. 1992.
- 133) TALCOTT, J.A.; WHALEN, A.; CLARK, J.; *et al.* 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.*, v. 12, n. 1, p. 107-114, Jan. 1994.
- 134) TICE, A.D. Outpatient parenteral antibiotic therapy for fever and neutropenia. *Infect Dis Clin North Am.*, v. 12, n. 4, p. 963-77, Dec. 1998.
- 135) UYS, A.; RAPOPORT, B.L.; ANDERSON, R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer*, v. 12, n. 8, p. 555-60, Aug. 2004.
- 136) VARDAKAS, K.Z.; SAMONIS, G.; CHRYSANTHOPOULOU, S.A. ; *et al.* Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Infect Dis.*, v. 5, n. 7, p. 431-9, July 2005.

- 137) VIDAL, L.; PAUL, M.; BEN-DOR, I.; *et al.* Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother.*, v. 54, n. 1, p. 29-37, July 2004.
- 138) VIGOUROUX, S.; MORIN, O.; MOREAU, P.; *et al.* Candidemia in patients with hematologic malignancies : analysis of 7 years'experience in a single center. *Haematologica*, v.91, n. 5, p. 137-8, 2006.
- 139) VISCOLI, C.; BRUZZI, P.; CASTAGNOLA, E.; *et al.* Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer*, v. 30A, n. 4, p. 430-7, 1994.
- 140) VISCOLI, C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenic in cancer patients. *J Antimicrob Chemother*, v. 45, suppl. D, p. 65-80, June 1998.
- 141) VISCOLI, C.; PAESMANS, M.; INTERNATIONAL ANTIMICROBIAL THERAPY COOPERATIVE GROUP OF THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER. Antifungal prophylaxis and the rate of bacteremia among neutropenic patients. *Clin Infect Dis.*, v. 34, n. 2, p. 289-91, 15 Jan. 2002a.
- 142) VISCOLI, C.; EORTC INTERNATIONAL ANTIMICROBIAL THERAPY GROUP. Management of infection in cancer patients studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATB). *Eur J Cancer.*, v. 38, suppl. 4, p. S82-87, Mar. 2002b.
- 143) VISCOLI, C.; VARNIER, O.; MACHETTI, M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis.*, v. 40, suppl.4, p. S240-5, 1 Apr. 2005.
- 144) von LILIENFELD-TOAL, M.; DIETRICH, M.P.; GLASMACHER, A.; *et al.* Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, v. 23, n. 7, p. 539-44, July 2004.
- 145) WILKINSON, F.H.; KERR, K.G.; Bottled water as a source of multi-resistant *Stenotrophomonas* and *Pseudomonas* species for neutropenic patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*, v. 7, n. 1, p. 12-14, Mar. 1998.

- 146) WISPLINGHOFF, H.; SEIFERT, H.; WENZEL, R.P.; *et al.* Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.*, v. 36, n. 9, p. 1103-10, 1 May 2003.
- 147) ZINNER, S.H. New pathogens in neutropenic patients with cancer: an update for the new millennium. *Int J Antimicrob Agents*, v.16, n.2, p. 97-101, Oct. 2000.

TABELAS

Tabela 1: Patógenos isolados em pacientes neutropênicos febris (HUGHES *et al.*, 2002).

GERMES COMUMENTE ENVOLVIDOS		
<u>Gram-negativo</u>	<u>Gram-positivo</u>	<u>Outros</u>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Kebsiella</i> • <i>Pseudomonas</i> • <i>Enterobacter</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus coagulase-negativo</i> • <i>S. aureus</i> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Corynebacterium</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostridium difficile</i> • <i>Anaeróbios</i> • <i>Aspergillus</i> • <i>Candida albicans</i> • <i>Outras espécies de Candida</i> • <i>Micobacterias</i>
GERMES MENOS COMUMENTE ENVOLVIDOS		
<u>Gram-negativo</u>	<u>Gram-positivo</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Proteus</i> • <i>Haemophilus</i> • <i>Citrobacter</i> • <i>Serratia</i> • <i>Acinetobacter</i> • <i>Neisseria</i> • <i>Capnocytophaga</i> • <i>Legionella</i> • <i>Moraxella</i> • <i>Stenotrophomonas</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacillus</i> • <i>Listeria</i> • <i>Stomatococcus</i> • <i>Stamatococcus</i> 	
OUTROS PATÓGENOS ENVOLVIDOS		
<u>Fungos</u>	<u>Vírus</u>	<u>Outros</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Cryptococcus • Histoplasma • Coccidioides • Zygomycetes • Pneumocystis jiroveci 	<ul style="list-style-type: none"> • Herpes simples (1 e 2) • Varicela zoster • Citomegalovírus • Epstein Barr • HPV 6 • Enterovirus • Vírus influenza 	<ul style="list-style-type: none"> • Babesia • Toxoplasmose • Nocardia

Tabela 2: Tipos e percentuais de infecções observadas em pacientes neutropênicos febris, Hospital de la Sant Creu i Sant Pau, Barcelona, Espanha, 1998-1999 (JÁDULA *et al.*, 2001).

CARACTERÍSTICAS	%
Infecção Microbiológica	25
Bacteriemia sem sítio definido	20
Infecção relacionada a cateter	1,5
Infecção do trato urinário	1,5
Infecção respiratória	1,5
Enterocolite	0,5
Infecção Clínica	25
Infecção respiratória	11
Enterocolite	5
Cavidade oral e faringe*	5
Febre de etiologia não definida	50

* Representa 25-30% do sítio infeccioso em alguns centros oncológicos (FREIFELD *et al.*, 1999).

Tabela 8: Estudos clínicos analisando terapia ambulatorial em pacientes neutropênicos febris classificados como baixo risco para complicações.

AUTOR	CARACTERÍSTICAS	ESTUDO	ANTIBIOTICOTERÁPIA	n	RESPOSTA
Gardembas-Pain (1991)	Não exclusivo para BR, exclusivo para linfoma	Prospectivo não-randomizado multinistitucional. Braço único	Pefloxacion + amoxicilina / clavulanto, VO	68 episódios, em 48 pacientes com linfoma (47 tinham cateter central)	87% de taxa de resposta. 13% de falha (febre persistente ou vômito devido ao ATB, com necessidade de admissão hospitalar).
Malik (1992)	Não exclusivo para neutropênico de BR. Misto de neoplasia. 68% de doença hematológica.	Prospectivo, randomizado e uniinstitucional	Hospital VO: ofloxacina 400mg 12/12h Hospital EV: amicacina + carbenicilina ou cloxacilina ou piperaciclina	122 episódios (60 no grupo VO e 62 no grupo EV)	Resposta global VO= 77% EV= 73% Sucesso* VO=53% EV =53%
Rubenstein (1993)	Baixo risco, misto de neoplasia	Prospectivo, randomizado e uniinstitucional.	Ambulatório VO: Ciprofloxacina (759mg 8/8h) + clindamicina(600mg) Ambulatório EV: Aztreonan (2g 8/8h) + clindamicina)600mg 8/8h.	83 (40 VO e 43 EV)	Grupo VO= 88%, (7% de admissão hospitalar). Grupo EV= 95% P=0,19
Talcott (1994)	BR. Misto de neoplasias	Estudo piloto, não randomizado. Uniinstitucional	Ambulatório parenteral Gentamicina 8/8h associado a ceftazidima 8/8h ou mezlocilina 4/4h	30 pacientes	53% de taxa de resposta; 13% de toxicidade séria. 30% de readmissão.
Malik (1994)	Exclusivo para tumor sólido. Contato diário por telefone. Auto-administração da medicação.	Não-randomizado	Ambulatório VO: ofloxacina 400mg 12/12h.	111 episódios de NF	83% de taxa de resposta. 3 óbitos.

Tabela 8: Estudos clínicos analisando terapia ambulatorial em pacientes neutropênicos febris classificados como baixo risco para complicações. Continuação.

AUTOR	CARACTERÍSTICAS	ESTUDO	ANTIBIOTICOTERÁPIA	n	RESPOSTA
Malik (1995)	Exclusivo para NF de BR. Misto de neoplasia. 1/3 de doença hematológica.	Prospectivo, randomizado e multiinstitucional	Hospital VO: ofloxacina 400mg 12/12h AmbulatórioVO: ofloxacina 400mg 12/12h.	169 episódios (85 no grupo hospitalar e 84 no grupo ambulatorial)	Resposta global (Hospital= 78% Ambulatório= 77%). 21% de hospitalização e 4% de óbito no grupo ambulatorial
Rolston (1995)	Exclusivo para NF de BR. Misto de neoplasia. Publicação em forma de abstract.	Prospectivo, randomizado e uniinstitucional	AmbulatórioVO: ciprofloxacina 500mg 8/8h + amoxicilina / clavulanato 500mg 8/8h AmbulatórioEV: Aztreonan 2g 8/8h + clindamicina 600 mg 8/8h	179 episódios (90 no grupo hospitalar e 89 no grupo ambulatorial)	Resposta global Hospital= 87% Ambulatório= 90% p>0,05 10% de hospitalização no grupo ambulatorial
Annaissie (1997)	Publicado apenas em forma de abstract. NF de BR	Randomizado, prospectivo e uniinstitucional.	Hospital EV: ceftazidima + amicacina Ambulatório VO: Ciprofloxacina + ampicilina e sulbactan.	183 pacientes	Taxa de resposta VO= 91% EV= 92% Ausência de óbito em ambos os grupos. 7% de admissão hospitalar (grupo ambulatorial) com menor custo.
Karthus (1998)	NF de BR	Prospectivo e não-randomizado	Ambulatório EV: Ceftriaxona monodroga ou associado a outro ATB.	126 episódios	Sucesso foi evidenciado em 76% dos casos. 24% de admissão hospitalar. Ausência de óbito

Tabela 8: Estudos clínicos analisando terapia ambulatorial em pacientes neutropênicos febris classificados como baixo risco para complicações. Continuação.

AUTOR	CARACTERÍSTICAS	ESTUDO	ANTIBIOTICOTERÁPIA	n	RESPOSTA
Minotti (1999)	NF de BR e episódios de febre em pacientes oncológicos não neutropênicos.	Prospectivo e randomizado	Ambulatório VO: Ciprofloxacina 750mg 12/12h Ambulatório EV: Ceftriaxone 2g 24/24h	173 pacientes (183 episodios de febre, 93 VO e 90 EV.	Sucesso terapêutico: VO = 82% EV = 75% (03 óbitos) p > 0,05
Hidalgo (1999)	Baixo risco. Tumor sólido	Prospectivo, randomizado uniinstitucional.	Hospital EV: ceftazidima + amicacina Ambulatório VO: Ofloxacina 400mg 12/12h	95 episódios analisados de 100 randomizados (48 ambulatório e 47 no grupo hospitalar).	Taxa de resposta VO= 90% EV= 91%
Papadimitris (1999)	Baixo risco. Tumor sólido. Todos pacientes receberam G-CSF	Estudo fase II, não randomizado	Ofloxacina 400mg VO 12/12h + amoxicilina 1g VO de 8/8h	50 pacientes (60 episódios)	95% de taxa de resposta. 5% de readmissão hospitalar. 01 caso de insuficiência renal reversível.
Minotti (1999)	NF de BR e episódios de febre em pacientes oncológicos não neutropênicos.	Prospectivo e randomizado	Ambulatório VO: Ciprofloxacina 750mg 12/12h Ambulatório EV: Ceftriaxone 2g 24/24h	173 pacientes (183 episodios de febre, 93 VO e 90 EV.	Sucesso terapêutico: VO = 82% EV = 75% (03 óbitos) p > 0,05
Innes (2003)	NF de BR (critérios de Talcott com algumas modificações)	Randomizado Grupo VO: 24 horas de observação hospitalare recebendo alta se mantivesse estabilidade clínica.	VO: ciprofloxacina (750mg, 12/12h) associado a amoxicilina/clavulanato (500mg, 8/8h) EV: Gentamicina (80 mg, 8/8h) associado a piperacilina/tazobactam (4g/500mg, 8/8h).	102 pacientes (126 episódios)	Critérios de resposta da EORTC foi similar para os dois grupos (90% para o grupo EV contra 84,8% no grupo oral, p = 0,55).

Tabela 8: Estudos clínicos analisando terapia ambulatorial em pacientes neutropênicos febris classificados como baixo risco para complicações. Continuação.

AUTOR	CARACTERÍSTICAS	ESTUDO	ANTIBIOTICOTERÁPIA	n	RESPOSTA
Escalante (2004)	Baixo risco, modelo MASCC, tumor sólido. Neutropenia definida como granulócitos <1000. Fatores relacionados a falha: mucosite oral grau > 2; PS ≥ 2; neutrófilos <100 e idade >70 anos.	Prospectivo, não-randomizado	Ambulatório VO: Ampicilina associado a clavulanato (500mg 8/8h) + ciprofloxacina (500mg 8/8h). Ambulatório EV Clindamicina (600mg 8/8h) + ceftazidima (2g 8/8h)	Analisados 257 episódios de neutropenia febril (191 pacientes)	Hospitalização (20%) e sucesso terapêutico (80%) Conclusão: conduta aceitável se existir infraestrutura adequada.

BR= baixo risco; NF= neutropenia febril; EV= endovenoso; VO= via oral; ATB= antibioticoterapia.

*Sucesso= resolução da NF sem troca do ATB.

Tabela 9: Parâmetros clínicos e laboratoriais considerados determinantes para “necessidade de internação”. Serviço de Oncologia. Hospital Belo Horizonte. 2004.

PARÂMETROS CLÍNICOS
À internação
Hemorragia
Desidratação com necessidade de reposição parenteral
Hipotensão arterial
Insuficiência respiratória com ou sem necessidade de ventilação mecânica
Alteração do sensório
Sintomas relacionados à doença oncológica classificados como grave
Compressão medular
Cirurgia recente
Trombose venosa profunda/ tromboembolismo pulmonar
Distúrbio gastrointestinal
À evolução
Recorrência da febre
Mudança da antibioticoterapia
Insuficiência respiratória com ou sem necessidade de ventilação mecânica
Cuidados hospitalares intensivos
Insuficiência cardíaca congestiva
Arritmia cardíaca
Distúrbio gastrointestinal
Trombose venosa profunda/ tromboembolismo pulmonar
Soroterapia prolongada
PARÂMETROS LABORATORIAIS
À apresentação
Plaquetopenia (< 20.000 /mm ³)
Creatinina > 2,0 mg/dL
Alteração da função hepática
Hiperglicemia
Hipercalcemia
À evolução
Plaquetopenia (< 20.000 /mm ³)
Alteração da função hepática
Hiperglicemia
Hipercalcemia
Insuficiência renal

Tabela 11: Distribuição dos episódios de neutropenia febril conforme as variáveis estudadas. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

VARIÁVEIS	NÚMERO DE EPISÓDIOS	%
Idade		
< 60 anos	33	55
≥ 60 anos	27	45
Sexo		
Feminino	39	65
Masculino	21	35
Escala de “ <i>performance status</i> ECOG”		
< 2	24	40
≥ 2	36	60
Origem do Paciente		
Ambulatório	42	70
Hospital	18	30
Tipo de Tumor		
Sólido	22	36,7
Hematológico	38	63,3
Tipo de Regime Quimioterápico		
Dose não alta	44	73,3
Dose alta	16	26,7
Sintomas da doença		
Ausente / leve	20	33,3
Moderado	12	20
Grave	28	46,7
Tempo entre diagnóstico de NF e início de ATB		
≤ 6 horas	31	57,4
> 6 horas	23	42,6
Cirurgia recente		
Não	50	83,3
Sim	10	16,7
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica		
Não	53	88,3
Sim	7	11,7
Diabetes		
Não	51	86,4
Sim	8	13,6
Hemorragia a apresentação		
Não	53	88,3
Sim	7	11,7
Desidratação a apresentação		
Não	23	38,3
Sim	37	61,7

Abreviaturas: NF, Neutropenia Febril; ATB, antibioticoterapia

Tabela 11: Distribuição dos episódios de neutropenia febril conforme as variáveis estudadas. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

Continuação.

VARIÁVEIS	NÚMERO DE EPISÓDIOS	%
Perda de Peso		
Não	40	66,7
Sim	20	33,3
Episódio prévio de NF		
Não	42	70
Sim	18	30
Uso prévio de Antifúngico		
Não	50	83,3
Sim	10	16,7
Uso prévio de Antiviral		
Não	59	98,3
Sim	1	1,7
ICC / ICO		
Não	53	88,3
Sim	7	11,7
Hipotensão arterial		
Não	52	86,7
Sim	8	13,3
Insuficiência Renal Crônica		
Não	54	90
Sim	6	10
Insuficiência respiratória a apresentação		
Não	43	71,7
Sim	17	28,3
Distúrbio do hidroeletrólítico a apresentação		
Não	9	19,6
Sim	37	80,4
Anemia grave (Hb < 9,0 g/dL)		
Não	29	48,3
Sim	31	51,7
Plaquetopenia grave (plaquetas < 20.000 /mm ³)		
Não	52	86,7
Sim	8	13,3
Neutropenia grave (granulócitos < 100 /mm ³)		
Não	35	58,3
Sim	25	41,7
Monócitos (< 100 /mm ³)		
Não	25	41,7
Sim	35	58,3

Abreviaturas: NF, Neutropenia Febril; ICC, Insuficiência Cardíaca Congestiva; ICO, Insuficiência Coronariana; Hb, hemoglobina.

Tabela 11: Distribuição dos episódios de neutropenia febril conforme as variáveis estudadas. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação.

VARIÁVEIS	NÚMERO DE EPISÓDIOS	%
Alteração do sensório à apresentação		
Não	50	83,3
Sim	10	16,7
TVP / TEP		
Não	59	98,3
Sim	1	1,7
Antibiograma da urina		
Negativo	41	93,2
Sensível	-	-
Resistente	3	6,8
Antibiograma do sangue		
Negativo	47	82,5
Sensível	8	14
Resistente	2	3,5
Antibiograma de outro material		
Negativo	6	60
Sensível	4	40
Resistente	-	-
Sítio da infecção à apresentação		
Não evidente	17	28,3
Evidente	43	71,7
Sítio da infecção durante evolução		
Não evidente	16	26,7
Evidente	44	73,7
Temperatura axilar a apresentação		
< 39 °C	48	80
≥ 39 °C	12	20
Duração da febre antes da internação		
< 24 horas	40	66,7
≥ 24 horas	20	33,3
Utilização de filgrastina		
Não	22	36,7
Sim	38	63,3
Tratamento inicialmente ambulatorial para NF		
Não	58	96,7
Sim	2	3,3

Abreviaturas: TVP, Trombose venosa profunda; TEP, Troboembolismo Pulmonar

Tabela 11: Distribuição dos episódios de neutropenia febril conforme as variáveis estudadas. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

Continuação.

VARIÁVEIS	NÚMERO DE EPISÓDIOS	%
Recorrência da febre		
Não	48	80
Sim, durante neutropenia	2	3,4
Sim, após recuperação medular	10	16,6
Uso prévio de ATB profilático		
Não	55	91,7
Sim	5	8,3
Regime antimicrobiano inicial		
Monodroga	13	21,7
Duas drogas sem vancomicina	33	55
Duas drogas com vancomicina	5	8,3
Três ou mais drogas	9	15
Mudança do ATB durante tratamento da NF		
Não	35	58,3
Sim	25	41,7
Presença de complicações		
Não	16	26,7
Sim	44	73,3
Uso de antifúngico durante tratamento		
Não	42	70
Sim	18	30
Momento da primeira complicação		
≤ 72 horas	40	90,9
> 72 horas, com neutropenia	1	2,3
> 72 horas, com recuperação medular	3	6,8
Distúrbio hidroeletrólítico durante evolução		
Não	14	28,6
Sim	35	71,4
Hiperglicemia durante evolução		
Não	13	72,2
Sim	5	27,8
Insuficiência respiratória sem VM		
Não	48	80
Sim	12	20
Insuficiência respiratória com VM		
Não	52	86,7
Sim	8	13,3
Insuficiência cardíaca a evolução (congestiva ou restritiva)		
Não	55	91,7
Sim	5	8,3

Abreviaturas: NF, Neutropenia Febril; VM, ventilação mecânica; ATB, antibioticoterapia.

Tabela 11: Distribuição dos episódios de neutropenia febril conforme as variáveis estudadas. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

Continuação.

VARIÁVEIS	NÚMERO DE EPISÓDIOS	%
Interação em CTI		
Não	50	83,3
Sim	10	16,7
Arritmia cardíaca		
Não	59	98,3
Sim	1	1,7
Hipotensão arterial com necessidade de drogas vasoativas		
Não	52	86,7
Sim	8	13,3
Insuficiência renal (creatinina > 2 mg/dL)		
Não	46	76,7
Sim	14	23,3
Hemotransusão não relacionada à sangramento		
Não	34	56,7
Sim	26	43,3
Hemotransusão relacionada à sangramento prévio		
Não	52	86,7
Sim	8	13,3
Sepse		
Não	45	75
Sim	15	25
Colite pseudomembranosa		
Não	59	98,3
Sim	1	1,7
Distúrbio gastrointestinal não-especificado		
Não	50	83,3
Sim	10	16,7
Desenvolvimento de nova infecção		
Não	48	80
Sim	12	20
Alteração do sensório durante NF		
Não	45	75
Sim	15	25
Alteração da função hepática a evolução		
Não	26	81,3
Sim	6	18,7

Abreviaturas: NF, Neutropenia Febril; CTI, centro de tratamento intensivo.

Tabela 11: Distribuição dos episódios de neutropenia febril conforme as variáveis estudadas. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

Continuação.

VARIÁVEIS	NÚMERO DE EPISÓDIOS	%
Re-hospitalização		
Não	56	93,3
Sim	4	6,7
Soroterapia prolongada		
Não	25	41,7
Sim	35	58,3
Recorrência da febre		
Não	48	80
Sim	12	20
Modelo de Talcott		
Baixo risco	14	23,3
Alto risco	46	76,7
Modelo MASCC		
Baixo risco	24	40,0
Alto risco	36	60,0

Tabela 12: Cálculo de média e mediana das variáveis contínuas analisadas nos 60 episódios de NF. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

	N	Média	DP	Md	Amp
Total de co-morbidades	60	5,33	3,72	5,0	0-13
Nº de sítios à apresentação	60	1,13	0,91	1,0	0-3
Nº de sítios durante evolução	60	1,37	1,09	1,0	0-4
Nº total de complicações	60	4,12	3,99	3,0	0-14
Nº total de dias de internação	60	13,07	16,89	7,0	2-88
Nº total de dias de ATB (EV ou VO)	60	13,57	6,98	13,0	2-41
Leucócito global	60	1123,33	696,87	1000,0	100-3000
Nadir da neutropenia	60	152,53	163,06	77,0	0-500

Abreviaturas: N^o, número; DP, desvio-padrão; Md, mediana; Amp, amplitude (valores mínimo e máximo observado); EV, endovenoso; VO, via oral.

Tabela 13: Distribuição e análise comparativa entre os subgrupos formados, após estratificação dos pacientes neutropênicos febris, segundo tipo de condição infecciosa observada à apresentação inicial. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

VARIÁVEIS	I.M	I.C	F. I	p
Nº de episódios de NF				
Contagem	16	27	17	-
Idade				
(em anos)	58,5 (18-77)	56 (20-76)	54 (24-82)	0,488**
Sexo				
Feminino	10	19	10	
Masculino	6	8	7	0,715
Escala de "performance status ECOG"				
< 2	1	10	13	
≥ 2	15	17	4	0,0001
Tipo de Tumor				
Sólido	4	14	4	
Hematológico	12	13	13	0,087
Modelo MASCC (mediana)				
Contínua	12 (6-24)	18 (7-26)	23 (9-26)	0,0001**
Modelo MASCC				
Baixo risco	1	11	12	
Alto risco	15	16	5	0,001
Modelo PACI				
Baixo risco	0	5	12	
Alto risco	16	22	5	0,0001***
Necessidade de internação				
Não	0	10	14	
Sim	16	17	3	0,0001
Cuidados hospitalares intensivos				
Não	2	20	14	
Sim	14	7	3	0,0001
Óbito				
Não	10	26	17	
Sim	6	1	0	0,001
Recorrência da febre				
Não	12	23	13	
Sim	4	4	4	0,711

Notas: * Anova; ** Teste de Kruskal Wallis; *** Teste Exato de Fisher

IM = infecção microbiológica; IC = infecção clínica; FI = febre com sítio indeterminado; N= número; NF= neutropenia febril.

Tabela 13: Distribuição e análise comparativa entre os subgrupos formados, após estratificação dos pacientes neutropênicos febris, segundo tipo de condição infecciosa observada à apresentação inicial. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

VARIÁVEIS	I.M	I.C	F. I	p
Mudança do ATB				
Não	4	18	13	
Sim	12	9	4	0,006
Filgrastina				
Não	6	8	8	
Sim	10	19	9	0,504
Nº de complicações (contagem)	7,69 ± 3,13	3,52 ± 3,76	1,71 ± 2,64	0,0001*
Nº de complicações (contagem)	8,5 (1 - 13)	3 (0 - 14)	0 (0 - 9)	0,0001**
Uso de antibiótico (EV + VO) (em dias)	14 (2 - 31)	14 (7 - 41)	10 (5 - 38)	0,077**
Internação (em dias)	12 (2 - 78)	7 (4 - 88)	6 (4 - 29)	0,033**
Tempo de Neutropenia Febril (em dias)	4 (2 - 22)	3 (1 - 40)	4 (2 - 8)	0,455**

Notas: * Anova; ** Teste de Kruskal Wallis; *** Teste Exato de Fisher

IM = infecção microbiológica; IC = infecção clínica; FI = febre com sítio indeterminado; ATB = antibioticoterapia; N = número; EV = endovenoso; VO = via oral.

Tabela 14: Distribuição e análise comparativa entre os subgrupos formados, após estratificação dos pacientes neutropênicos febris, segundo tipo de complexidade infecciosa observada à apresentação inicial. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

CARACTERÍSTICAS	F.I	Inf. SIMPLES	Inf. COMPLEXA	P
Nº de pacientes				
Contagem	17	10	33	-
Idade (em anos)	54 (24 – 88)	46,5 (20-69)	61 (18 – 77)	0,240**
Sexo				
Feminino	10	8	21	
Masculino	7	2	12	0,522
Escala de “ <i>performance status</i> ECOG”				
< 2	13	5	6	
≥ 2	4	5	27	0,0001
Tumor				
Sólido	4	6	12	
Hematológico	13	4	21	0,165
Modelo MASCC				
Contínua	21,53 ± 5,39	20,80 ± 6,39	15,27 ± 5,00	0,0001*
Modelo MASCC				
Contínua	23 (9-26)	22,5 (7-26)	15 (6-26)	0,0001**
Modelo MASCC				
Baixo risco	12	5	7	
Alto risco	5	5	26	0,003
Modelo PACI				
Baixo risco	12	5	0	
Alto risco	5	5	33	0,0001**
Necessidade de internação				
Não	14	6	4	
Sim	3	4	29	0,0001
Cuidados hospitalares intensivos				
Não	14	7	15	
Sim	3	3	18	0,032
Óbito				
Não	17	10	26	
Sim	0	0	7	0,055***
Recorrência da febre				
Não	13	9	26	
Sim	4	1	7	0,822

Notas: * Anova; ** Teste de Kruskal Wallis; *** Teste Exato de Fisher
F.I = febre sem evidência de sítio infeccioso; Inf. = infecção; N= número.

Tabela 14: Distribuição e análise comparativa entre os subgrupos formados, após estratificação dos pacientes neutropênicos febris, segundo tipo de complexidade infecciosa observada à apresentação inicial. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação.

CARACTERÍSTICAS	F.I	Inf. SIMPLES	Inf. COMPLEXA	p
Mudança do ATB				
Não	13	6	16	
Sim	4	4	17	0,163
Filgrastina				
Não	8	3	11	
Sim	9	7	22	0,566
Nº de complicações (contagem)	1,71 ± 2,64	3,00 ± 4,67	5,70 ± 3,70	0,001*
Nº de complicações (contagem)	0 (0 – 9)	0,5 (0 – 14)	5 (0 – 13)	0,0001**
Uso de antibiótico (EV+ VO) (em dias)	10 (5 – 38)	12,5 (9 – 41)	14 (2 – 31)	0,074**
Internação (em dias)	6 (4-29)	6 (5-88)	10 (2-78)	0,092**
Tempo de Neutropenia Febril (em dias)	4 (2-8)	3 (2-40)	4 (1-22)	0,745**

Notas: * Anova; ** Teste de Kruskal Wallis; *** Teste Exato de Fisher

F.I = febre sem evidência de sítio infeccioso; Inf. = infecção; N= número; ATB = antibioticoterapia; EV = endovenoso; VO = via oral.

Tabela 15: Tipos e percentual de infecções, a internação, observados em pacientes neutropênicos febris, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Brasil, 2004.

TIPOS DE INFECÇÕES	NÚMERO DE CASOS (%)
Infecção Microbiológica	16 (26,7)
Bacteriemia sem sítio definido	0
Infecções em órgãos “maiores”	
- Infecção relacionada a cateter	0
- Infecção do trato urinário	5 (8,30)
- Infecção respiratória	8 (13,3)
- Enterocolite	3 (5)
Infecções de partes moles	6 (10)
Infecção Clínica	27 (45)
Infecção respiratória	11 (18,3)
Enterocolite	4 (6,7)
Cavidade oral e faringe* (incluindo mucosite oral)	27 (45)
Sepse	15 (25)
Febre de etiologia não definida	17 (28,3)

Tabela 16: Análise dos germes isolados, segundo sítio de infecção, presença ou não de bacteriemia e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

GERMES (*)	BACTERIEMIA		SÍTIO(S) INFECCIOSO(S) DIAGNOSTICADO(S) (Local isolado o agente etiológico)	MODIFICAÇÃO DO ANTIBIÓTICO	
	Sim	Não		Sim	Não
Gram-negativos					
<i>P. aeruginosa</i> (2)		X	abscesso pulmonar (punção pulmonar)		X
<i>P. aeruginosa</i> (27)		X	pielonefrite (urocultura)		X
<i>P. aeruginosa</i> (28)	X		mucosite oral gastroenterite (hemocultura)		X
<i>P. aeruginosa</i> (29)	X		mucosite oral celulite hemiface E (hemocultura)		X
<i>P. aeruginosa</i> (30)	X		mucosite oral gastroenterite (hemocultura)		X
<i>P. aeruginosa</i> (47)		X	infecção em sítio tumoral (secreção coletada do implante tumoral, em região umbilical)		X
<i>P. aeruginosa</i> (53)	X		pulmão (hemocultura)	X	

Legenda: E = esquerdo; (*) número de identificação do episódio de neutropenia febril

Tabela 16: Análise dos germes isolados, segundo sítio de infecção, presença ou não de bacteriemia e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

GERMES (*)	BACTERIEMIA		SÍTIO(S) INFECCIOSO(S) DIAGNOSTICADO(S) (Local isolado o agente etiológico)	MODIFICAÇÃO DO ANTIBIÓTICO	
	Sim	Não		Sim	Não
Gram-negativos					
<i>E. coli</i> (26)	X		pielonefrite (urocultura)		X
<i>E. coli</i> (31)		X	Pielonefrite mucosite oral (urocultura)		X
<i>E. coli</i> (44)	X		mucosite oral celulite extensa mão D (hemocultura e secreção em mão D)		X
<i>Klebsiella sp.</i> (28)	X		mucosite oral gastrintestinal (hemocultura)		X
<i>Acinetobacter sp.</i> (7)		X	celulite extensa MID e MIE mucosite oral (secreção em celulite MID e MIE)		X
<i>Acinetobacter sp.</i> (46)	X		pneumonia mucosite oral (hemocultura)		X

Legenda: MID = membro inferior direito; MIE = membro inferior esquerdo; D = direito. (*) número de identificação do episódio de neutropenia febril

Tabela 16: Análise dos germes isolados, segundo sítio de infecção, presença ou não de bacteriemia e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

GERMES (*)	BACTERIEMIA		SÍTIO(s) INFECCIOSO(s) DIAGNOSTICADO(s) (Local isolado o agente etiológico)	MODIFICAÇÃO DO ANTIBIÓTICO	
	Sim	Não		Sim	Não
Gram-positivos					
<i>S. aureus</i> (7)		X	celulite extensa em MID e MIE mucosite oral (secreção lesão cutânea)		X
<i>S. epidermidis</i> (18)		X	pulmão - pneumonia (escarro)	X	
<i>S. epidermidis</i> (34)	X		pulmão - pneumonia mucosite oral (hemocultura)	X	
<i>S. epidermidis</i> (51)	X		mucosite oral gastroenterite celulite extensa mão D (hemocultura)		X
<i>Enterococcus sp.</i> (18)		X	Pulmão-pneumonia (escarro)		X
<i>Enterococcus sp.</i> (26)		X	Pielonefrite (urocultura)		X

Legenda: MID = membro inferior direito; MIE = membro inferior esquerdo; D = direito.

(*) número de identificação do episódio de neutropenia febril

Tabela 16: Análise dos germes isolados, segundo sítio de infecção, presença ou não de bacteriemia e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

GERMES (*)	BACTERIEMIA	SÍTIO(s) INFECCIOSO(s) DIAGNOSTICADO(s) (Local isolado o agente etiológico)	MODIFICAÇÃO DO ANTIBIÓTICO
FUNGOS			
<i>Candida sp</i> (34)	NA	pneumonia mucosite oral (hemocultura)	NA
<i>Geotricum candidum</i> (15)	NA	pielonefrite mucosite oral (urocultura)	NA
VÍRUS			
Adenovírus (15)	NA	pulmão mucosite oral (lavado bronco-alveolar)	NA

(*) número de identificação do episódio de neutropenia febril

Tabela 17: Distribuição e análise comparativa dos neutropênicos febris após estratificação de risco pelo Modelo PACI. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

VARIÁVEIS	MODELO PACI		P-VALOR
	Baixo risco	alto risco	
Nº de Episódios de Neutropenia Febril			
Contagem	17	43	
Sexo			
Feminino	13	26	
Masculino	4	17	0,241
Idade			
(em anos)	40 (20-75)	64 (18-82)	0,0001*
Escala de "performance status ECOG"			
< 2	15	9	
≥ 2	2	34	0,0001
Tumor			
Sólido	8	14	
Hematológico	9	29	0,294
Modelo MASCC (mediana)			
Contínua	26 (21-26)	16 (6-26)	0,0001*
Modelo MASCC (média)			
Contínua	24,82 ± 1,77	15,26 ± 4,88	0,0001**
Modelo MASCC			
Baixo risco	17	7	
Alto risco	0	36	0,0001
Necessidade de internação			
Não	17	7	
Sim	0	36	0,0001
Cuidados hospitalares intensivos			
Não	17	19	
Sim	0	24	0,0001
Óbito			
Não	17	36	
Sim	0	7	0,175***
Recorrência da febre			
Não	17	31	
Sim	0	12	0,151***
Mudança do ATB			
Não	17	18	
Sim	0	25	0,0001
Filgrastina			
Não	8	14	
Sim	9	29	0,294
Nº de complicações			
(contagem)	0 (0-3)	5 (0-14)	0,0001*
Nº de complicações			
(contagem)	0,53 ± 0,94	5,53 ± 3,84	0,0001**
Uso de antibiótico (EV + VO)			
(em dias)	10 (5-16)	14 (12-41)	0,004*

Notas: * Teste U Mann-Whitney; ** Teste t-Student; *** Teste Exato de Fisher

Abreviaturas: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ATB, antibioticoterapia; EV, endovenoso; VO, via oral.

Tabela 17: Distribuição e análise comparativa dos neutropênicos febris após estratificação de risco pelo Modelo PACI. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

VARIÁVEIS	MODELO PACI		P-VALOR
	Baixo risco	alto risco	
Internação (em dias)	6 (4-10)	10 (2-88)	0,001*
Tempo de Neutropenia Febril (em dias)	3,5 (2-6)	4 (1-40)	0,268*

Notas: * Teste U Mann-Whitney; ** Teste t-Student; *** Teste Exato de Fisher

Tabela 27: Distribuição dos 60 episódios de neutropenia febril segundo as variáveis estudadas e estratificação pela presença ou não de óbito. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

CARACTERÍSTICAS	NÃO ÓBITOS		ÓBITOS	
	Nº de episódios	%	Nº de episódios	%
Idade				
< 60 anos	30	56,6	3	42,9
≥ 60 anos	23	43,4	4	57,1
Sexo				
Feminino	34	64,2	5	71,4
Masculino	19	35,8	2	28,6
Escala de "performance status ECOG"				
< 2	24	45,3	0	0
≥ 2	29	54,7	7	100,0
Origem do Paciente				
Ambulatório	39	73,6	3	42,9
Hospital	14	26,4	4	57,1
Tipo de Tumor				
Sólido	20	37,7	2	28,6
Hematológico	33	62,3	5	71,4
Tipo de Regime Quimioterápico				
Dose não alta	40	75,5	4	57,1
Dose alta	13	24,5	3	42,9
Tempo entre diagnóstico de NF e início do ATB				
≤ 6 horas	25	53,2	6	85,7
> 6 horas	22	46,8	1	14,3
Cirurgia recente				
Não	44	83	6	85,7
Sim	9	17	1	14,3
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica				
Não	46	86,8	7	100,0
Sim	7	13,2	0	0
Diabetes				
Não	45	86,5	6	71,4
Sim	7	13,5	1	28,6
Desidratação a apresentação				
Não	23	43,4	0	0
Sim	30	56,6	7	100,0
Perda de Peso				
Não	37	69,8	3	42,9
Sim	16	30,2	4	57,1

Legenda: NF, neutropenia febril; ATB, antibioticoterapia

Tabela 27: Distribuição dos 60 episódios de neutropenia febril segundo as variáveis estudadas e estratificação pela presença ou não de óbito. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação.

CARACTERÍSTICAS	NÃO ÓBITOS		ÓBITOS	
	Nº de episódios	%	Nº de episódios	%
Episódio prévio de NF				
Não	38	71,7	4	57,1
Sim	15	28,3	3	42,9
Uso prévio de Antifúngico				
Não	46	86,8	4	57,1
Sim	7	13,2	3	42,9
Uso prévio de Antiviral				
Não	53	100,0	6	85,7
Sim	0	0	1	14,3
ICC / ICO				
Não	47	88,7	6	85,7
Sim	6	11,3	1	14,3
Insuficiência Renal Crônica				
Não	48	90,6	6	85,7
Sim	5	9,4	1	14,3
Distúrbio do hidroeletrólítico a apresentação				
Não	9	21,4	-	-
Sim	33	78,6	4	100,0
Anemia grave (Hb < 9,0 dL/ml)				
Não	27	50,9	2	28,6
Sim	26	41,1	5	71,4
Plaquetopenia grave (plaquetas < 2000)				
Não	47	88,7	5	71,4
Sim	6	11,3	2	28,6
Contagem de Monócitos (< 100 mm ³)				
Não	24	45,3	1	14,3
Sim	29	54,7	6	85,7
Neutropenia grave (granulócitos < 100 mm ³)				
Não	33	62,3	2	28,6
Sim	20	37,7	5	71,4
Alteração do sensório à apresentação				
Não	45	84,9	5	71,4
Sim	8	15,1	2	28,6
TVP / TEP				
Não	52	98,1	7	100,0
Sim	1	1,9	0	0

Abreviaturas: NF, Neutropenia febril; Hb, hemoglobina; ICC, Insuficiência Cardíaca Congestiva; ICO, Insuficiência Coronariana;

Tabela 27: Distribuição dos 60 episódios de neutropenia febril segundo as variáveis estudadas e estratificação pela presença ou não de óbito. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação.

CARACTERÍSTICAS	NÃO ÓBITOS		ÓBITOS	
	Nº de episódios	%	Nº de episódios	%
Sítio da infecção à apresentação				
Não evidente	17	32,1	0	0
Evidente	36	67,9	7	100,0
Sítio da infecção durante evolução				
Não evidente	16	30,2	0	0
Evidente	37	69,8	7	100,0
Temperatura axilar a apresentação				
< 39 °C	42	79,2	6	85,7
≥ 39 °C	11	20,8	1	14,3
Duração da febre antes da internação				
< 24 horas	34	64,2	6	85,7
≥ 24 horas	19	35,8	1	14,3
Recorrência da febre				
Não	42	79,2	5	71,4
Sim, durante neutropenia	1	1,9	1	14,3
Sim, após recuperação medular	10	18,9	1	14,3
Utilização de Filgrastina				
Não	19	35,8	3	42,9
Sim	34	64,2	4	57,1
Tratamento inicialmente ambulatorial para NF				
Não	51	96,2	7	100,0
Sim	2	3,8	0	0
ATB profilático prévio				
Não	49	92,5	6	85,7
Sim	4	7,5	1	14,3
Regime antimicrobiano inicial				
Monodroga	13	24,5	0	0
Duas drogas sem vancomicina	29	54,7	4	57,1
Duas drogas com vancomicina	2	3,8	3	42,9
Três ou mais drogas	9	17	0	0
Mudança do ATB durante o tratamento				
Não	34	64,2	1	14,3
Sim	19	35,8	6	85,7
Presença de complicações				
Não	16	30,2	0	0
Sim	37	69,8	7	100,0

Abreviaturas: NF, Neutropenia febril; Hb, hemoglobina; ICC, Insuficiência Cardíaca Congestiva; ICO, Insuficiência Coronariana;

Tabela 27: Distribuição dos 60 episódios de neutropenia febril segundo as variáveis estudadas e estratificação pela presença ou não de óbito. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação.

CARACTERÍSTICAS	NÃO ÓBITOS		ÓBITOS	
	Nº de episódios	%	Nº de episódios	%
Uso de antifúngico durante tratamento da NF				
Não	37	69,8	5	71,4
Sim	16	30,2	2	28,6
Distúrbio hidroeletrólítico durante evolução				
Não	14	32,6	-	-
Sim	29	67,4	6	100,0
Momento da primeira complicação				
≤ 72 horas	34	91,9	6	85,7
> 72 horas, com neutropenia	1	2,7	0	0
> 72 horas, com neutropenia controlada	2	5,4	1	14,3
Hiperglicemia a evolução				
Não	11	68,8	2	100,0
Sim	5	31,3	-	-
Insuficiência renal (creatinina > 2 mg/dL)				
Não	46	86,8	0	0
Sim	7	13,2	7	100,0
Hemotransusão sem sangramento				
Não	30	56,6	4	57,1
Sim	23	43,4	3	42,9
Hemotransusão com sangramento prévio				
Não	48	90,6	4	57,1
Sim	5	9,4	3	42,9
Colite pseudomembranosa				
Não	52	98,1	7	100,0
Sim	1	1,9	0	0
Distúrbio Gastrintestinal não Especificado				
Não	45	84,9	5	71,4
Sim	8	15,1	2	28,6
Nova infecção				
Não	41	77,4	7	100,0
Sim	12	22,6	0	0
Re-hospitalização				
Não	49	92,5	7	100,0
Sim	4	7,5	0	0,0
Soroterapia prolongada				
Não	23	43,4	2	28,6
Sim	30	56,6	5	71,4

NF, neutropenia febril

Tabela 27: Distribuição dos 60 episódios de neutropenia febril segundo as variáveis estudadas e estratificação pela presença ou não de óbito. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação.

CARACTERÍSTICAS	NÃO ÓBITOS		ÓBITOS	
	Nº de episódios	%	Nº de episódios	%
Modelo de Talcott				
Baixo risco	14	26,4	0	0,0
Alto risco	39	73,6	7	100,0
Modelo MASCC				
Baixo risco	24	45,3	0	0,0
Alto risco	29	54,7	7	100,0
Cuidados Hospitalares Intensivos				
Não	36	67,9	0	0,0
Sim	17	32,1	7	100,0

Tabela 28: Distribuição dos 60 episódios de neutropenia febril, conforme ocorrência ou não de óbito, segundo as condições clínicas determinantes para “necessidade de cuidados hospitalares intensivos”. Serviço de Oncologia. Hospital Felício Rocho. Belo Horizonte. 2004.

Características dos pacientes	Não óbitos		Óbitos	
	Nº de episódios	%	Nº de episódios	%
Hipotensão arterial				
Não	48	90,6	4	57,1
Sim	5	9,4	3	42,9
Hipotensão arterial com necessidade de drogas vasoativas				
Não	50	94,3	2	28,6
Sim	3	5,7	5	71,4
Insuficiência respiratória sem VM				
Não	41	77,4	2	28,6
Sim	12	22,6	5	71,4
Insuficiência Respiratório com VM				
Não	50	94,3	2	28,6
Sim	3	5,7	5	71,4
Internação em CTI				
Não	49	92,5	1	14,3
Sim	4	7,5	6	85,7
Insuficiência cardíaca congestiva ou restritiva				
Não	48	90,6	7	100,0
Sim	5	9,4	0	0
Arritmia cardíaca				
Não	52	98,1	7	100,0
Sim	1	1,9	0	0
Sepse				
Não	45	84,9	0	0
Sim	8	15,1	7	100,0

Legenda: VM, ventilação mecânica; CTI, centro de tratamento intensivo.

Tabela 29: Análise das variáveis contínuas nos 60 episódios de neutropenia febril, segundo ocorrência ou não de óbito. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

	Não Óbitos (n = 53)		Óbitos (n = 7)	
	Media±DP	Md/Amp	Media±DP	Md/Amp
Total de co-morbidades	4,9±3,6	4 (0-13)	8,6±2,8	7 (5-12)
Nº de sítios à apresentação	1,0±0,9	1 (0-3)	2,0±0,8	2 (1-3)
Nº de sítios durante evolução	1,3±1,1	1 (0-4)	2,0±0,8	2 (1-3)
Nº total de complicações	3,4±3,6	3 (0-14)	9,6±1,8	9 (7-12)
Nº total de dias de internação	13,5±17,8	7 (4-88)	9,7±6,2	11 (2-17)
Nº de dias de ATB (EV+VO)	14,1±6,9	13 (5-41)	9,7±6,2	11 (2-17)
Leucócito global (/mm ³)	1198,1±692,1	1100 (100-3000)	557,1±442,9	400 (100-1200)
Nadir da neutropenia (/mm ³)	166,6±167,3	100 (0-500)	46,3±62,6	0 (0-150)

Nº, número, ATB, antibioticoterapia; EV, endovenoso; VO, via oral, DP, desvio padrão; Md, mediana; Amp, amplitude.

Tabela 30: Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		OR	IC 95% P/ OR	VALOR-P
	Não	Sim			
Idade					
< 60 anos	30	3	1,0		
≥ 60 anos	23	4	1,74	0,35-8,55	0,496
Sexo					
Feminino	34	5	1,0		
Masculino	19	2	0,72	0,13-4,05	0,705
Origem do Paciente					
Ambulatório	39	3	1,0		
Hospital	14	4	3,71	0,74-18,71	0,112
Tipo de Tumor					
Sólido	20	2	1,0		
Hematológico	33	5	1,52	0,27-8,56	0,638
Tipo de Regime Quimioterápico					
Dose não alta	40	4	1,0		
Dose alta	13	3	2,31	0,46-11,69	0,312
Tempo entre diagnóstico de NF e início do ATB					
≤ 6 horas	25	6	1,0		
> 6 horas	22	1	0,19	0,02-1,70	0,137
Cirurgia recente					
Não	44	6	1,0		
Sim	9	1	0,82	0,09-7,62	0,857
Diabetes					
Não	45	6	1,0		
Sim	7	1	1,07	0,11-10,29	0,952
Perda de Peso					
Não	37	3	1,0		
Sim	16	4	3,08	0,618-15,39	0,170
Episódio prévio de NF					
Não	38	4	1,0		
Sim	15	3	1,90	0,38-9,52	0,435
Uso prévio de Antifúngico					
Não	46	4	1,0		
Sim	7	3	4,93	0,91-26,84	0,065
ICC / ICO					
Não	47	6	1,0		
Sim	6	1	1,31	0,13-12,78	0,819

Legenda: NF, neutropenia febril, ATB, antibioticoterapia; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; ICO, insuficiência coronariana; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 30: Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		OR	IC 95% P/ OR	VALOR-P
	Não	Sim			
Características	Não	Sim	OR	IC 95% p/ OR	Valor-p
Insuficiência Renal Crônica					
Não	48	6	1,0		
Sim	5	1	1,6	0,16-16,10	0,69
Anemia grave (Hb < 9,0 g/dL)					
Não	27	2	1,0		
Sim	26	5	2,6	0,46-14,58	0,279
Plaquetopenia grave (plaquetas < 20000)					
Não	47	5	1,0		
Sim	6	2	3,13	0,49-19,87	0,226
Neutropenia grave (granulócitos < 100 mm ³)					
Não	33	2	1,0		
Sim	20	5	4,12	0,73-23,27	0,109
Monócitos (< 100 mm ³)					
Não	24	1	1,0		
Sim	29	6	4,96	0,56-44,15	0,151
Leucócito global					
Contagem à admissão (leucócitos/100)			0,80	0,65-0,98	0,035
Nadir da neutropenia					
Contagem			0,99	0,98-1,002	0,122
Alteração do sensório à apresentação					
Não	45	5	1,0		
Sim	8	2	2,25	0,37-13,67	0,378
Co-morbidades					
Número total de co-morbidades			1,33	1,04-1,71	0,024
Uso de antifúngico					
Não	37	5	1,0		
Sim	16	2	0,92	0,16-5,28	0,93
Sítios infecção na apresentação					
Número (contagem)			3,79	1,28-11,16	0,016
Sítios infecção durante a evolução					
Número (contagem)			1,84	0,87-3,90	0,112
Temperatura axilar					
< 39 °C	42	6	1,0		
≥ 39 °C	11	1	0,64	0,07-5,85	0,69
Duração da febre antes da internação					
< 24 horas	34	6	1,0		
≥ 24 horas	19	1	0,30	0,03-2,66	0,279

Legenda: OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; Hb, hemoglobina

Tabela 30: Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		OR	IC 95% P/ OR	VALOR-P
	Não	Sim			
Recorrência da febre					0,228
Não	42	3	1,0		
Sim, durante neutropenia	1	1	14,0	0,69-283,77	0,08
Sim, após recuperação medular	10	1	1,4	0,13-14,91	0,78
Filgrastina					
Não	19	3	1,0		
Sim	34	4	0,53	0,17-1,64	0,269
Uso de ATB profilático					
Não	49	6	1,0		
Sim	4	1	2,04	0,19-21,40	0,552
Mudança do ATB durante tratamento					
Não	34	1	1,0		
Sim	19	6	10,74	1,20-95,95	0,034
Internação					
Nº de dias de internação (contagem)			0,979	0,91-1,06	0,592
Hemotransusão sem sangramento					
Não	30	4	1,0		
Sim	23	3	0,98	0,20-4,81	0,978
Hemotransusão com sangramento prévio					
Não	48	4	1,0		
Sim	5	3	6,82	0,78-55,67	0,087
Distúrbio gastrointestinal não especificado					
Não	45	5	1,0		
Sim	8	2	2,25	0,37-13,67	0,378
Soroterapia prolongada					
Não	23	2	1,0		
Sim	30	5	1,92	0,34-10,78	0,46

Legenda: ATB, antibioticoterapia; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 31: Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril. Utilizou-se a metodologia de tabelas de contingência. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

Características dos pacientes	<u>Não óbitos</u>	<u>Óbitos</u>	Valor-p
	N	n	
Escala de "performance status ECOG"			
< 2	24	0	0,035
≥ 2	29	7	
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica			
Não	46	7	0,584
Sim	7	0	
Desidratação			
Não	23	0	0,037
Sim	30	7	
Sítio da infecção à apresentação			
Não evidente	17	0	0,175
Evidente	36	7	
Sítio da infecção durante evolução			
Não evidente	16	0	0,173
Evidente	37	7	
Colite pseudomembranosa			
Não	52	7	1,0
Sim	1	0	
Nova infecção			
Não	41	7	0,326
Sim	12	0	
Re-hospitalização			
Não	49	7	1,0
Sim	4	0	
Cuidados Hospitalares Intensivos			
Não	36	0	0,001
Sim	17	7	

Legenda: OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 32: Análise univariada das co-variáveis que compõe a variável “cuidados hospitalares intensivos”. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		OR	IC 95% P/ OR	p
	Não	Sim			
Hipotensão arterial sem necessidade de aminas vasoativas					
Não	48	4	1,0		
Sim	5	3	7,2	1,24-41,75	0,028
Hipotensão arterial com necessidade de aminas vasoativas					
Não	50	2	1,0		
Sim	3	5	41,7	5,58-311-45	0,0001
Arritmia cardíaca					
Não	52	7	1,0		
Sim	1	0	N.E	Indeterminado	1,0*
Insuficiência cardíaca congestiva/restritiva					
Não	48	7	1,0		
Sim	5	0	N.E	Indeterminado	1,0*
Insuficiência respiratória sem VM					
Não	41	2	1,0		
Sim	12	5	8,54	1,47-49,72	0,017
Insuficiência respiratória com VM					
Não	50	2	1,0		
Sim	3	5	41,7	5,58-311-45	0,0001
Internação em CTI					
Não	49	1	1,0		
Sim	4	6	73,5	7,01-770,36	0,0001
Insuficiência renal					
Não	46	0	1,0		
Sim	7	7	N.E	Indeterminado	0,0001*
Sepse					
Não	45	0	1,0		
Sim	8	7	N.E	Indeterminado	0,0001*
Idade					
< 60 anos	30	3	1,0		
≥ 60 anos	23	4	1,72	0,26-12,94	0,772
Sexo					
Feminino	34	5	1,0		
Masculino	19	2	0,72	0,06-4,94	1,0

* Teste qui-quadrado ou Exato de Fisher;

Legenda: VM, ventilação mecânica; CTI, centro de tratamento intensivo; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 33: Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da metodologia de regressão logística exata. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Origem do Paciente					
Ambulatório	39	3	1,0		
Hospital	14	4	3,62	0,54-27,90	0,2243
Escala de "performance status ECOG"					
< 2	24	0	1,0		
≥ 2	29	7	7,53	1,05-INF	0,043
Tipo de Tumor					
Sólido	20	2	1,0		
Hematológico	33	5	1,50	0,22-17,22	0,980
Tipo de Regime Quimioterápico					
Dose não alta	40	4	1,0		
Dose alta	13	3	2,27	0,29-15,45	0,542
Tempo entre diagnóstico de NF e início ATB					
≤ 6 horas	25	6	1,0		
> 6 horas	22	1	0,19	0,004-1,80	0,221
Cirurgia recente					
Não	44	6	1,0		
Sim	9	1	0,82	0,02-8,17	1,0
Diabetes					
Não	45	6	1,0		
Sim	7	1	1,07	0,02-11,26	1,0
Perda de Peso					
Não	37	3	1,0		
Sim	16	4	3,02	0,45-23,05	0,319
Episódio prévio de NF					
Não	38	4	1,0		
Sim	15	3	1,88	0,25-12,61	0,697
Uso prévio de Antifúngico					
Não	46	4	1,0		
Sim	7	3	4,74	0,57-35,41	0,166
ICC / ICO					
Não	47	6	1,0		
Sim	6	1	1,30	0,02-14,21	1,0
Insuficiência Renal Crônica					
Não	48	6	1,0		
Sim	5	1	1,59	0,03-18,39	1,0

Legenda: NF, neutropenia febril, ATB, antibioticoterapia; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; ICO, insuficiência coronariana; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 33: Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da metodologia de regressão logística exata. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Anemia grave (Hb < 9,0 g/dL)					
Não	27	2	1,0		
Sim	26	5	2,56	0,38-29,11	0,481
Plaquetopenia grave (plaquetas < 20000)					
Não	47	5	1,0		
Sim	6	2	3,05	0,24-24,85	0,464
Alteração do sensório à apresentação					
Não	45	5	1,0		
Sim	8	2	2,21	0,18-16,82	0,660
Co-morbidades					
Total de co-morbidades			1,32	1,04-1,74	0,018
Sítios infecção na apresentação					
Número (contagem)			3,66	1,24-14,59	0,014
Sítios infecção durante a evolução					
Número (contagem)			1,82	0,83-4,35	0,152
Temperatura axilar					
< 39 °C	42	6	1,0		
≥ 39 °C	11	1	0,64	0,01-6,22	1,0
Duração da febre antes da admissão					
< 24 horas	34	6	1,0		
≥ 24 horas	19	1	0,30	0,006-2,80	0,494
Recorrência da febre					
Não	42	3	1,39	0,02-19,61	1,0
Sim, durante neutropenia	1	1	0,13	0,001-15,63	0,59
Sim, após recuperação medular	10	1	1,0		
Filgrastina					
Não	19	3	1,0		
Sim	34	4	0,53	0,13-1,75	0,393
Uso de ATB profilático					
Não	49	6	1,0		
Sim	4	1	2,01	0,04-25,60	0,949
Mudança do ATB durante tratamento					
Não	34	1	1,0		
Sim	19	6	10,34	1,13-507,9	0,305
Internação					
Nº de dias de internação (contagem)			0,979	0,87-1,04	0,805
Tempo de uso de ATB					
Nº de dias de ATB (EV + VO)			0,85	0,69-1,01	0,071

Legenda: Hb, hemoglobina; ATB, antibioticoterapia; EV, endovenoso; VO, via oral; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 33: Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da metodologia de regressão logística exata. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Uso de antifúngico					
Não	37	5	1,0		
Sim	16	2	0,93	0,08-6,43	1,0
Hemotransusão sem sangramento					
Não	30	4	1,0		
Sim	23	3	0,98	0,13-6,42	1,0
Hemotransusão com sangramento prévio					
Não	48	4	1,0		
Sim	5	3	6,82	0,78-55,67	0,087
Distúrbio gastrointestinal não especificado					
Não	45	5	1,0		
Sim	8	2	2,21	0,18-16,82	0,660
Soroterapia prolongada					
Não	23	2	1,0		
Sim	30	5	1,90	0,28-21,63	0,749
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica					
Não	46	7	1,0		
Sim	7	0	0,73	-INF-5,77	0,798
Desidratação					
Não	23	0	1,0		
Sim	30	7	6,98	0,977-INF	0,053
Sítio da infecção à apresentação					
Não evidente	17	0	1,0		
Evidente	36	7	4,31	0,596-INF	0,167
Sítio da infecção durante evolução					
Não evidente	16	0	1,0		
Evidente	37	7	3,95	0,54-INF	0,198
Colite Pseudomembranosa					
Não	52	7	1,0		
Sim	1	0	7,57	-INF-295,27	1,0
Nova infecção					
Não	41	7	1,0		
Sim	12	0	0,375	-INF-2,77	0,381
Re-hospitalização					
Não	49	7	1,0		
Sim	4	0	1,40	-INF-12,68	1,0
Cuidados hospitalares intensivos					
Não	36	0	1,0		
Sim	17	7	18,79	2,62-INF	0,002

Legenda: OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 34: Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Idade					
< 60 anos	29	4	1,0		
≥ 60 anos	23	4	1,26	0,28-5,59	0,760
Sexo					
Feminino	33	6	1,0		
Masculino	19	2	0,58	0,11-3,16	0,528
Origem do Paciente					
Ambulatório	39	3	1,0		
Hospital	13	5	5,0	1,05-23,86	0,044
Tipo de Tumor					
Sólido	19	3	1,0		
Hematológico	33	5	0,96	0,21-4,47	0,958
Tipo de Regime Quimioterápico					
Dose não alta	39	5	1,0		
Dose alta	13	3	1,8	0,38-8,59	0,461
Tempo entre diagnóstico de NF e início do ATB					
≤ 6 horas	25	6	1,0		
> 6 horas	21	2	0,40	0,07-2,18	0,287
Cirurgia recente					
Não	43	7	1,0		
Sim	9	1	0,68	0,07-6,25	0,735
Diabetes					
Não	44	7	1,0		
Sim	7	1	0,90	0,09-8,45	0,925
Perda de Peso					
Não	36	4	1,0		
Sim	16	4	2,25	0,49-10,14	0,291
Episódio prévio de NF					
Não	38	4	1,0		
Sim	14	4	2,71	0,59-12,35	0,197
Uso prévio de Antifúngico					
Não	45	5	1,0		
Sim	7	3	3,86	0,75-19,84	0,11
ICC / ICO					
Não	46	7	1,0		
Sim	6	1	1,10	0,11-10,51	0,937

Legenda: NF, neutropenia febril, ATB, antibioticoterapia; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; ICO, insuficiência coronariana; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 34: Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Insuficiência Renal Crônica					
Não	47	7	1,0		
Sim	5	1	1,34	0,14-13,25	0,801
Anemia grave (Hb < 9,0 g/dL)					
Não	27	2	1,0		
Sim	25	6	3,24	0,60-17,53	0,173
Plaquetopenia grave (plaquetas < 20000)					
Não	46	6	1,0		
Sim	6	2	2,56	0,42-15,65	0,31
Neutropenia grave (granulócitos < 100 mm ³)					
Não	33	2	1,0		
Sim	19	6	5,21	0,95-28,40	0,057
Monócitos (< 100 mm ³)					
Não	23	2	1,0		
Sim	29	6	2,38	0,44-12,91	0,315
Leucócito global					
Contagem à admissão (leucócitos/100)			0,81	0,66-0,98	0,028
Nadir da neutropenia					
Contagem			0,99	0,97-1,002	0,092
Alteração do sensorio à apresentação					
Não	44	6	1,0		
Sim	8	2	1,83	0,31-10,75	0,502
Co-morbidades					
Total de co-morbidades			1,23	0,99-1,53	0,059
Sítios infecção na apresentação					
Número (contagem)			2,46	1,0-6,02	0,05
Sítios infecção durante a evolução					
Número (contagem)			1,45	0,73-2,87	0,288
Temperatura axilar					
< 39 °C	41	7	1,0		
≥ 39 °C	11	1	0,53	0,06-4,80	0,574
Duração da febre antes da internação					
< 24 horas	33	7	1,0		
≥ 24 horas	19	1	0,25	0,03-2,17	0,208
Recorrência da febre					
Não	41	4	1,0		
Sim, durante neutropenia	1	1	10,25	0,53-196,98	0,123
Sim, após recuperação medular	10	1	1,03	0,10-10,20	0,983

Legenda: Hb, hemoglobina; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 34: Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Filgrastina					
Não	19	3	1,0		
Sim	33	5	0,96	0,21-4,47	0,958
Uso de ATB profilático					
Não	48	7	1,0		
Sim	4	1	1,71	0,17-17,63	0,65
Mudança do ATB durante tratamento					
Não	33	2	1,0		
Sim	19	6	5,21	0,96-28,44	0,057
Internação					
Nº de dias de internação (contagem)			0,97	0,88-1,06	0,499
Uso de antifúngico					
Não	36	6	1,0		
Sim	16	2	0,75	0,14-4,13	0,741
Hemotransusão sem sangramento					
Não	29	5	1,0		
Sim	23	3	0,757	0,163-3,50	0,721
Hemotransusão com sangramento prévio					
Não	47	5	1,0		
Sim	5	3	5,64	1,03-30,95	0,046
Distúrbio gastrointestinal não especificado					
Não	44	6	1,0		
Sim	8	2	1,83	0,31-10,75	0,502
Soroterapia prolongada					
Não	22	3	1,0		
Sim	30	5	1,22	0,26-5,66	0,798
Recorrência da febre					
Não	41	7	1,0		
Sim	11	1	0,53	0,06-4,80	0,574
Escala de "performance status ECOG"					
< 2	23	1	1,0		
≥ 2	29	7	5,55	0,64-48,41	0,121
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica					
Não	45	8	1,0		1,0
Sim	7	0	N.E		
Desidratação					
Não	22	1	1,0		
Sim	30	7	5,13	0,59-44,79	0,139

Legenda: N, número; ATB, antibioticoterapia; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 34: Análise univariada das co-variáveis segundo ocorrência ou não de óbito, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

CARACTERÍSTICAS	ÓBITOS		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Sítio da infecção à apresentação					
Não evidente	16	1	1,0		
Evidente	36	7	3,11	0,35-27,43	0,307
Sítio da infecção durante evolução					
Não evidente	15	1	1,0		
Evidente	37	7	2,84	0,32-25,09	0,348
Colite pseudomembranosa					
Não	51	8	1,0		
Sim	1	0	N.E		1,0
Nova Infecção					
Não	40	8	1,0		
Sim	12	0	N.E		0,338
Re-hospitalização					
Não	48	8	1,0		
Sim	4	4	N.E		1,0
Cuidados hospitalares intensivos					
Não	35	1	1,0		
Sim	17	7	14,41	1,64-126,72	0,016

Legenda: OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 37: Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

CARACTERÍSTICAS	N.I.		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Idade					
< 60 anos	18	15	1,0		
≥ 60 anos	6	21	4,2	1,347-13,09	0,013
Sexo					
Feminino	18	21	1,0		
Masculino	6	15	2,14	0,687-6,68	0,189
Modelo MASCC					
Baixo risco	19	5	1,0		
Alto risco	5	31	23,56	6,02-92,24	0,0001
Escala de “ <i>performance status</i> ECOG”					
< 2	18	6	1,0		
≥ 2	6	30	15,0	4,20-53,60	0,0001
Número de episódios de NF					
Contagem			0,45	0,09-2,24	0,333
Tipo de Tumor					
Sólido	10	12	1,0		
Hematológico	14	24	1,43	0,49-4,15	0,512
Tipo de Regime Quimioterápico					
Dose não alta	20	24	1,0		
Dose alta	4	12	2,5	0,697-8,971	0,160
Tempo entre término da QT e a NF					
Contagem em dias			0,866	0,760-0,988	0,032
Tempo entre diagnóstico de NF e início de ATB					
≤ 6 horas	14	17	1,0		
> 6 horas	9	14	1,28	0,428-3,834	0,658
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica					
Não	23	30	1,0		
Sim	1	6	4,60	0,517-40,921	0,171
Diabetes					
Não	22	29	1,0		
Sim	2	6	2,28	0,418-12,378	0,341
Perda de Peso					
Não	20	20	1,0		
Sim	4	16	4,0	1,136-14,085	0,031
Episódio prévio de NF					
Não	17	25	1,0		
Sim	7	11	1,07	0,345-3,309	0,908

Legenda: NI, necessidade de internação; NF, neutropenia febril; ATB, antibioticoterapia; QT, quimioterapia; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 37: Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

CARACTERÍSTICAS	N.I.		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Uso prévio de Antifúngico					
Não	23	27	1,0		
Sim	1	9	7,67	0,90-65,13	0,062
ICC / ICO					
Não	22	31	1,0		
Sim	2	5	1,77	0,31-9,99	0,516
Insuficiência Renal Crônica					
Não	23	31	1,0		
Sim	1	5	3,71	0,41-33,94	0,246
Anemia grave (Hb < 9,0 g/dL)					
Não	18	11	1,0		
Sim	6	25	6,82	2,13-21,85	0,001
Leucócitos					
Contagem/ mm ³			0,999	0,998-0,999	0,002
Granulócitos					
≥ 100/ mm ³	18	17	1,0		
< 100/ mm ³	6	19	3,35	1,08-10,40	0,036
Monócitos					
≥ 100/mm ³	14	11	1,0		
< 100/mm ³	10	25	3,18	1,08-9,35	0,035
Ionograma					
Normal	4	3	1,0		
Alterado	12	21	2,33	0,45-12,23	0,316
Sítios infecção na apresentação					
Não evidente	14	3	1,0		
Evidente	10	33	15,40	3,67-64,59	0,0001
Mucosite oral					
Não	19	14	1,0		
Sim	5	22	5,97	1,81-19,66	0,003
Pulsação					
< 120/min	23	29	1,0		
≥ 120/min	1	7	5,55	0,64-48,41	0,121
Temperatura axilar					
< 39 °C	19	29	1,0		
≥ 39 °C	5	7	0,92	0,25-3,32	0,895

Legenda: NI, necessidade de internação; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; ICO, insuficiência coronariana; Hb, hemoglobina; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 37: Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

CARACTERÍSTICAS	N.I.		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Duração da febre antes da internação					
< 24 horas	16	24	1,0		
≥ 24 horas	8	12	1,0	0,33-2,99	1,0
Filgrastina					
Não	9	13	1,0		
Sim	15	23	1,06	0,36-3,10	0,913
Uso de ATB profilático					
Não	23	32	1,0		
Sim	1	4	2,88	0,30-27,44	0,359

Legenda: NI, necessidade de internação; ATB, antibioticoterapia; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 38: Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando qui-quadrado. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

CARACTERÍSTICAS	NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO		p
	Não	Sim	
Modelo de Talcott			
Baixo risco	14	0	0,0001
Alto risco	10	36	
Modelo PACI			
Baixo risco	17	0	0,0001
Alto risco	7	36	
Uso prévio de Antiviral			
Não	24	35	1,0
Sim	0	1	

Legenda: Modelo PACI, modelo de pontuação ajustado pela complexidade infecciosa.

Tabela 39: Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da metodologia de regressão logística exata. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

CARACTERÍSTICAS	N.I.		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Idade					
< 60 anos	18	15	1,0		
≥ 60 anos	6	21	4,09	1,20-15,81	0,021
Sexo					
Feminino	18	21	1,0		
Masculino	6	15	2,11	0,61-8,13	0,294
Modelo MASCC					
Baixo risco	19	5	1,0		
Alto risco	5	31	21,77	5,15-116,33	0,0001
Escala de “ <i>performance status</i> ECOG”					
< 2	18	6	1,0		
≥ 2	6	30	14,11	3,63-65,58	0,0001
Número do episódio de NF					
Contagem			0,46	0,06-3,03	0,558
Tipo de Tumor					
Sólido	10	12	1,0		
Hematológico	14	24	1,42	0,43-4,71	0,699
Tipo de Regime Quimioterápico					
Dose não alta	20	24	1,0		
Dose alta	4	12	2,46	0,62-12,15	0,256
Tempo entre término da QT e a NF					
Contagem em dias			0,868	0,75-0,98	0,026
Tempo entre diagnóstico de NF e início do ATB					
≤ 6 horas	14	17	1,0		
> 6 horas	9	14	1,27	0,38-4,44	0,871
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica					
Não	23	30	1,0		
Sim	1	6	4,50	0,49-220,61	0,285
Diabetes					
Não	22	29	1,0		
Sim	2	6	2,25	0,36-24,85	0,57
Perda de Peso					
Não	20	20	1,0		
Sim	4	16	3,91	1,02-18,95	0,046

Legenda: NI, necessidade de internação; NF, neutropenia febril; ATB, antibioticoterapia; QT, quimioterapia; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 39: Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da metodologia de regressão logística exata. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

CARACTERÍSTICAS	N.I.		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Episódio prévio de NF					
Não	17	25	1,0		
Sim	7	11	1,07	0,30-3,95	1,0
Uso prévio de Antifúngico					
Não	23	27	1,0		
Sim	1	9	7,46	0,91-350,34	0,066
ICC / ICO					
Não	22	31	1,0		
Sim	2	5	1,76	0,26-20,06	0,824
Insuficiência Renal Crônica					
Não	23	31	1,0		
Sim	1	5	3,64	0,37-182,95	0,439
Anemia grave (Hb < 9,0 g/dL)					
Não	18	11	1,0		
Sim	6	25	6,57	1,87-26,30	0,002
Leucócitos					
Contagem/ mm ³			0,999	0,998-0,999	0,0001
Granulócitos					
≥ 100/ mm ³	18	17	1,0		
< 100/ mm ³	6	19	3,28	0,96-12,59	0,059
Monócitos					
≥ 100/mm ³	14	11	1,0		
< 100/mm ³	10	25	3,12	0,95-10,74	0,061
Ionograma					
Normal	4	3	1,0		
Alterado	12	21	2,28	0,33-18,32	0,546
Sítios infecção na apresentação					
Não evidente	14	3	1,0		
Evidente	10	33	14,53	3,21-94,82	0,0001
Mucosite oral					
Não	19	14	1,0		
Sim	5	22	5,78	1,61-21,57	0,004
Pulsação					
< 120/min	23	29	1,0		
≥ 120/min	1	7	5,42	0,62-260,87	0,180

Legenda: NI, necessidade de internação; NF, neutropenia febril; Hb, hemoglobina; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; ICO, insuficiência coronariana; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 39: Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da metodologia de regressão logística exata. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

CARACTERÍSTICAS	N.I.		OR	IC 95%	p
	Não	Sim			
Temperatura axilar					
< 39 °C	19	29	1,0		
≥ 39 °C	5	7	0,92	0,21-4,24	1,0
Duração da febre antes da admissão					
< 24 horas	16	24	1,0		
≥ 24 horas	8	12	1,0	0,29-3,51	1,0
Filgrastina					
Não	9	13	1,0		
Sim	15	23	1,06	0,31-3,50	1,0
Uso de ATB profilático					
Não	23	32	1,0		
Sim	1	4	2,83	0,26-147,64	0,656
Modelo de Talcott					
Baixo Risco	14	0	1,0		
Alto Risco	10	36	62,35	9,31-INF	0,0001
Modelo PACI					
Baixo Risco	17	0	1,0		
Alto Risco	7	36	103,64	15,31-INF	0,0001

Legenda: NI, necessidade de internação; Modelo PACI, modelo de pontuação ajustado pela complexidade infecciosa; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 40: Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004.

Características	N. I.		OR	IC 95% p/ OR	Valor-p
	Não	Sim			
Idade					
< 60 anos	17	16	1,0		
≥ 60 anos	6	21	3,72	1,20-11,58	0,023
Sexo					
Feminino	17	22	1,0		
Masculino	6	15	1,93	0,62-6,03	0,257
Modelo MASCC					
Baixo risco	18	6	1,0		
Alto risco	5	31	18,6	4,96-69,72	0,0001
Escala de “performance status ECOG”					
< 2	18	6	1,0		
≥ 2	5	31	18,6	4,96-69,72	0,0001
Número de episódios de NF					
Contagem			0,42	0,08-2,07	0,286
Tipo de Tumor					
Sólido	9	13	1,0		
Hematológico	14	24	1,19	0,41-3,48	0,755
Tipo de Regime Quimioterápico					
Dose não alta	19	25	1,0		
Dose alta	4	12	2,28	0,63-8,19	0,207
Tempo entre término da QT e a NF					
Contagem em dias			0,856	0,75-0,98	0,024
Tempo entre diagnóstico de NF e início do ATB					
≤ 6 horas	13	18	1,0		
> 6 horas	9	14	1,12	0,37-3,38	0,836
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica					
Não	22	31	1,0		
Sim	1	6	4,26	0,48-37,91	0,194
Diabetes					
Não	21	30	1,0		
Sim	2	6	2,1	0,39-11,43	0,391
Perda de Peso					
Não	19	21	1,0		
Sim	4	26	3,62	1,03-12,75	0,045

Legenda: NI, necessidade de internação; NF, neutropenia febril; ATB, antibioticoterapia; QT, quimioterapia; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 40: Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

Características	N. I.		OR	IC 95% p/ OR	Valor-p
	Não	Sim			
Episódio prévio de NF					
Não	16	26	1,0		
Sim	7	11	0,97	0,31-3,00	0,954
Uso prévio de Antifúngico					
Não	22	28	1,0		
Sim	1	9	7,07	0,83-60,11	0,073
ICC / ICO					
Não	21	32	1,0		
Sim	2	5	1,64	0,29-9,25	0,575
Insuficiência Renal Crônica					
Não	22	32	1,0		
Sim	1	5	3,44	0,38-31,48	0,274
Anemia grave (Hb < 9,0 g/dL)					
Não	17	12	1,0		
Sim	6	25	5,90	1,85-18,78	0,003
Leucócitos					
Contagem/ mm ³			0,99	0,998-0,999	0,003
Granulócitos					
≥ 100/ mm ³	17	18	1,0		
< 100/ mm ³	6	19	2,99	0,96-9,28	0,058
Monócitos					
≥ 100/mm ³	14	11	1,0		
< 100/mm ³	9	26	3,68	1,23-10,99	0,020
Ionograma					
Normal	3	4	1,0		
Alterado	12	21	1,31	0,25-6,88	0,748
Sítios infecção na apresentação					
Não evidente	14	3	1,0		
Evidente	9	34	17,63	4,15-74,96	0,0001
Mucosite oral					
Não	19	14	1,0		
Sim	4	23	7,80	2,20-27,69	0,001
Pulsação					
< 120/min	22	30	1,0		
≥ 120/min	1	7	5,13	0,59-44,80	0,139

Legenda: NI, necessidade de internação; NF, neutropenia febril; Hb, hemoglobina; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; ICO, insuficiência coronariana; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Tabela 40: Análise univariada das co-variáveis segundo “necessidade de internação”, nos 60 episódios de neutropenia febril, utilizando-se da proposta de NACLE. Serviço de Oncologia, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, 2004. Continuação

Características	N. I.		OR	IC 95% p/ OR	Valor-p
	Não	Sim			
Temperatura axilar					
< 39 °C	18	30	1,0		
≥ 39 °C	5	7	0,84	0,23-3,05	0,791
Duração da febre antes da admissão					
< 24 horas	15	25	1,0		
≥ 24 horas	8	12	0,90	0,3-2,70	0,851
Filgrastina					
Não	9	13	1,0		
Sim	14	24	1,19	0,41-3,48	0,755
Uso de ATB profilático					
Não	22	33	1,0		
Sim	1	4	2,67	0,28-25,47	0,394
Modelo de Talcott					
Baixo Risco	13	1	1,0		
Alto Risco	10	36	46,80	5,44-402,27	0,0001
Modelo PACI					
Baixo Risco	16	1	1,0		
Alto Risco	7	36	82,29	9,33-725,36	0,0001

Legenda: NI, necessidade de internação; Modelo PACI, modelo de pontuação ajustado pela complexidade infecciosa; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

ANEXOS

ANEXO A

Modelo de Consentimento Informado

Estudo Observacional

Estudo clínico observacional para avaliação comparativa de modelos de predição de complicações clínicas em paciente oncológico neutropênico febril com ênfase no conhecimento do sítio infeccioso e do agente etiológico nesta nosologia.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Versão 01

Data de Aprovação do CEP:

Anteprojeto apresentado na seleção de alunos para o mestrado do curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2004

Mestrando: Luciano de Souza Viana

Orientador: José Carlos Serufo

SOLICITAMOS QUE LEIA O MATERIAL A SEGUIR PARA GARANTIR QUE SEJA INFORMADO SOBRE A NATUREZA DESTE ESTUDO DE PESQUISA MÉDICA E SOBRE COMO SERÁ SUA PARTICIPAÇÃO, SE VOCÊ CONSENTIR EM PARTICIPAR.

AS LEIS FEDERAIS EXIGEM O FORNECIMENTO DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ANTES DE SUA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO DE PESQUISA MÉDICA DE FORMA QUE VOCÊ ENTENDA DO QUE SE TRATA, OS BENEFÍCIOS E OS RISCOS DE SUA PARTICIPAÇÃO. ASSIM, SUA DECISÃO EM PARTICIPAR OU NÃO SERÁ TOMADA DE MANEIRA LIVRE E ESCLARECIDA. AO ASSINAR O FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO VOCÊ ESTARÁ INDICANDO QUE FOI INFORMADO E QUE FORNECEU SEU CONSENTIMENTO.

Objetivo do Estudo

A principal complicação no paciente oncológico é de natureza infecciosa.

O desenvolvimento de novas drogas quimioterápicas e de novas modalidades de tratamento no combate ao câncer tem proporcionado resultados bastante favoráveis no controle da doença, porém um aumento na incidência de neutropenia (granulócitos < 500 /mm³, Granulócito é um tipo de célula sanguínea responsável pela defesa do nosso organismo contra agentes infecciosos), sendo este o fator de risco mais importante para infecção. Quanto menos neutrófilos e maior o tempo de neutropenia, maior é o risco de infecção.

O objetivo deste estudo é avaliar, no nosso meio, duas técnicas para diferenciar os pacientes com neutropenia febril (temperatura axilar maior ou igual a 38°.C associado a granulócitos<500/mm³) conforme o risco de complicação.

Sabemos hoje que dois pacientes com neutropenia febril podem evoluir de forma diferente, este trabalho tem como objetivo avaliar duas técnicas que possibilite esta diferenciação.

Outros objetivos deste estudo seriam gerar informações para orientação do tratamento de outros pacientes.

Pacientes e duração do estudo

Serão estudados todos os pacientes com idade superior a 18 anos, admitidos no Hospital Felício Rocho com quadro de neutropenia (Redução no número dos granulócitos, que são elementos sanguíneo responsáveis pela defesa imunológica) e febre (temperatura axilar > ou = 38°.C).

O período de coleta de dados será do mês Março/2004 a Junho/05.

Elegibilidade

Para poder participar deste estudo você deve ter 18 anos ou mais, ser portador de doença oncológica. Seu médico avaliará sua saúde durante a visita de seleção para determinar se você pode entrar neste estudo.

Procedimentos

Se você optar por participar deste estudo, serão aplicados os protocolos de coletas de dados:

Visita 1 - ocorrerá nas primeiras 24h da sua admissão hospitalar;

Visita 2,3,4... – ocorrerá durante todos os dias de sua internação.

Em cada visita será realizada uma avaliação médica, para observar sua evolução clínica. Na primeira visita, a admissão, serão perguntados dados referentes a sua doença de base (neoplasia), sobre o seu tratamento oncológico e sobre sua condição clínica/laboratorial.

Todas as perguntas realizadas nestas visitas fazem parte de um atendimento médico de rotina, não serão então acrescentados exames ou questionamentos não necessários para a sua admissão hospitalar de rotina.

Sua participação neste estudo é voluntária e você pode deixar de participar a qualquer momento.

Benefícios

Neste estudo, o objetivo é aumentar a informação disponível sobre o tratamento hospitalar do paciente com neutropenia febril.

Além disso, as informações deste estudo ajudarão futuramente o seu médico e a outras pacientes com neutropenia febril.

Riscos e Inconveniências

Todos os pacientes admitidos no Hospital Felício Rocho com neutropenia febril são tratados conforme o protocolo de neutropenia febril adotado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar deste hospital. O fato de você estar incluído neste estudo não te privará de nenhum tratamento indicado e não irá acrescentar nenhum exame extra. Desta forma os riscos e inconveniências dos pacientes incluídos não serão maiores ou menores do que os pacientes não incluídos.

Vale reforçar que este é um estudo apenas observacional, ou seja, não irá interferir com o seu tratamento, mas que apesar de não acrescentar riscos e inconveniências é de grande valor científico.

Tratamento

O tratamento do paciente incluído e não incluído no estudo será o mesmo, conforme o protocolo de neutropenia febril do Hospital Felício Rocho.

Confidencialidade

A menos que exigido por lei, somente o Médico do Estudo, a Equipe de Estudo e o Comitê de Ética terão acesso aos dados confidenciais que identificam você pelo nome. Em virtude da necessidade de esses grupos terem acesso a essas informações, não é possível garantir confidencialidade absoluta.

Você não será identificado em relatos ou publicações científicas resultantes deste estudo.

Descontinuação da Participação

Sua participação neste estudo é voluntária e você pode retirar-se a qualquer momento sem prejuízo, penalidade ou perda de benefícios. Não haverá prejuízo de seu seguimento e tratamento na Instituição se por ventura você desistir de sua participação no estudo.

Se você optar por interromper sua participação no estudo, notifique o Médico do estudo (Dr Luciano de Souza Viana). O Médico do Estudo também pode

descontinuar sua participação neste estudo sem seu consentimento se ele considerar que é a melhor conduta no seu caso ou se houver razões administrativas.

Se ocorrerem novos achados significativos durante o transcorrer da pesquisa que possam estar relacionadas a seu desejo em continuar, o Médico do Estudo fornecerá as informações a você.

Se tiver alguma dúvida sobre seus direitos como paciente ou sobre os danos relacionados à pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa (Segundo andar do Hospital Felício Rocho – Tel 3339-7221).

Consentimento e Liberação

Antes de dar meu consentimento assinando este documento, fui suficientemente informado sobre a pesquisa em andamento.

Conversei diretamente com o Médico do Estudo que respondeu, para minha satisfação, a todas as minhas perguntas a respeito deste estudo. Recebi uma cópia do Formulário de Consentimento. Li as informações acima e compreendi os objetivos, benefícios e riscos deste estudo de pesquisa e concordo voluntariamente em participar. Autorizo a liberação dos meus registros médicos para publicação e defesa da tese de mestrado do Médico do Estudo.

Data

Assinatura do Participante

Assinatura da Testemunha

Assinatura do Responsável
pelo Participante ou Parente
próximo (se o participante não
for capaz de assinar)

Nome da Testemunha

Relação

Discuti este projeto com o(a) participante e/ou seu representante autorizado, utilizando linguagem compreensível e adequada. Acredito ter informado completamente o(a) paciente e/ou representante da natureza deste estudo e dos possíveis benefícios e riscos e acredito que o(a) pacientes e/ou representante compreendeu estas explicações.

Data

Médico do Estudo/Investigador

**TERMO DE COMPROMISSO DE CUMPRIMENTO DA
RESOLUÇÃO 196 DE 10 DE OUTUBRO DE 1996 E DA
RESOLUÇÃO 251 DE 07 DE AGOSTO DE 1997 DO CONSELHO
NACIONAL DE SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE – BRASIL**

Declaramos que o projeto de pesquisa intitulado:

“Estudo clínico observacional para avaliação de modelos de predição de complicações clínicas em paciente oncológico neutropênico febril com ênfase no conhecimento do sítio infeccioso e do agente etiológico” será desenvolvido conforme requisitos estipulados nas resoluções e portarias acima citadas.

Pesquisador responsável

Assinatura

Data: ----/----/----

Diretor da Instituição

Assinatura

Data: ----/----/----

- () Doença em progressão (aumento > 25% das lesões ou sintomas de progressão)
- Origem do paciente
 - () Hospital
 - () Ambulatório/Consultório
- Modelo de Talcott
 - () Grupo 1, 2 ou 3
 - () Grupo 4
- Tempo (dias) entre o último ciclo de QT e o diagnóstico de neutropenia febril ()
- Hora/Data da febre ()
- Hora/Data da internação ()
- Hora/Data do início do antibiótico ()
- Quimioterápico utilizado
 - Droga/Dose por m2 ()
 - Esquema Utilizado ()
- Co-morbidades
 - o () Cirurgia recente
 - o () Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - o () Diabetes
 - o () Hemorragia necessitando de reposição de volume
 - o () Desidratação necessitando de reposição parenteral
 - o () Perda de peso > 5% em 1 mês
 - o () Episódio prévio de neutropenia febril
 - o () Infecção fúngica prévia
 - o () Terapia antifúngica nos últimos 6 meses
 - o () Terapia antiviral nos últimos 6 meses
 - o () Insuficiência Cardíaca Congestiva ou presença de insuficiência coronariana
 - o () Insuficiência Renal Crônica/Aguda
 - o () Insuficiência Respiratória
 - o () Distúrbio Hidroeletrólítico

- () Alteração do sensório
- () Compressão medular

Avaliação Laboratorial

- Materiais/Culturas

- Urina

- EAS ()
- Gram de gota ()
- Urocultura ()
- Antibiograma

Sensível a:

Resistente a:

- Sangue

- Hemocultura
- (germe isolado:)
- Sensível a:
- Resistente a:

- Outros materiais para cultura

- Sítio de coleta
- Germe isolado
- Antibiograma
- sensível a:
- resistente a:

- Hemograma (data:)

- Hb () > ou = 9g/dL () < 9g/dL
- Leucócito global ()
- Granulócitos () > ou = 100/mm³ () < 100/mm³
- Monócitos ()
- Plaquetas () > ou = 20000 () < 20000

- Creatinina () > ou = 2 mg/dL () < 2 mg/dL

- Função Hepática

- FA ()
- GGT ()
- TGO ()
- TGP ()

- Albumina () > ou = 2,5mg/d () < 2,5mg/dL
- Bilirrubin Total () > ou = 2 mg/dL () < 2 mg/dL
- Glicemia ()

Rx de tórax

- () Alterado
 - () secundário a infecção
 - () secundário ao tumor
- () Sem alteração

Achados clínicos

- o Sítio infeccioso evidente
 - () sim
 - Qual ()
 - () não
- o Mucosite oral
 - () sim (grau) () não
- o Hipotensão (PAS < 90 mmHg) () sim () não
- o FC () > ou = 120 bpm () < 120 bpm
- o FR () > ou = 24irpm () < 24irpm
- o Sensório () Alterado () Sem alteração
- o Temperatura axilar () > ou = 39°.C () < 39°.C
- o Duração da febre antes da internação () > ou = 24 horas
() < 24 horas

Outras Observações:

Avaliação Evolutiva (Paciente = _____)

Data																
Febre																
Hemograma 1)Hb 2)LG 3)Granulócitos 4)monócitos																
Rx de tórax																
Outro exame																
Antibiótico																
Granulokine - Indicação:																
Cultura 1)urocultura 2)hemocultura 3)outro material ()																
Complicações																

Febre = anotar o número de picos febris diários (tax > ou = 38)

ANEXO C

PROTOCOLO CLÍNICO PARA UTILIZAÇÃO DE FATORES ESTIMULANTES DE COLÔNIAS (FEC) - HOSPITAL FELÍCIO ROCHO

Considerando a necessidade de estabelecer a utilização racional dos FATORES ESTIMULANTES DE COLÔNIA para o tratamento da Neutropenia, este protocolo estabelece os critérios técnicos para prescrição dos mesmos obedecendo as diretrizes da Portaria N^o 862 – 11/2002 (MS) e das Recomendações apresentadas pela Clínica Oncológica (OZER *et al.*, 2002; OZER *et al.*, 2003)

1) Profilaxia primária

- É necessária a prescrição de FEC para pacientes em regimes quimioterápicos com risco para neutropenia febril $\geq 40\%$.
 - Fatores de risco
 - Neutropenia pré-existente devido a própria doença;
 - Radioterapia prévia em pelve ou RT extensa em outras áreas ósseas contendo quantidade importante de medula óssea;
 - Pacientes já submetidos no passado a tratamento quimioterápico e que apresentaram neutropenia febril recorrente em uso de doses quimioterápica usuais ou com menor intensidade de dose;
 - Pacientes já submetidos a múltiplos esquemas quimioterápicos mielotóxicos.
 - Esquemas quimioterápicos que utilizam FEC na publicação original do artigo.

2) Profilaxia secundária

- Após o primeiro episódio de neutropenia febril, em tumores considerados curáveis (ex: tumores de célula germinativa, linfoma)

3) Neutropenia induzida por quimioterapia

- Será justificada a prescrição de FEC para pacientes que apresentarem previsão de neutropenia superior a 10-14 dias + neutropenia inferior a 500/mm³;
OBS: O tratamento deve ser iniciado somente quando contagem de neutrófilos for inferior a 500/ mm³.

4) Anemia aplásica grave em terapia com tripla imunossupressão

- Iniciar o tratamento quando contagem de neutrófilos for inferior a 200/mm³ (utilizar somente nos primeiros 90 dias após imunossupressão).

5) Neutropenia febril em quimioterapia

- Será justificado a prescrição de FEC em paciente com diagnóstico de neutropenia febril e que possuam fatores de risco para complicações infecciosas:
 - Fatores de risco:
 - Contagem de neutrófilos inferior a 100/ mm³;
 - Pneumonia;
 - Hipotensão;
 - Infecção fúngica invasiva;
 - Disfunção de múltiplos órgãos;
 - Sepses

6) Uso de FEC em pacientes recebendo tratamento radioterápico

- A utilização de FEC deve ser evitada em pacientes recebendo quimioterapia e radioterapia concomitantes, particularmente radioterapia mediastinal;
- O uso de FEC pode ser considerado em pacientes recebendo radioterapia extensa (na ausência de quimioterapia), se são esperados atrasos no tratamento, decorrentes da neutropenia.

DOSE E DURAÇÃO DO TRATAMENTO

- G-CSF (Filgrastima): 5mg/Kg/dia;
- A administração pode ser feita por via subcutânea ou endovenosa, devendo se iniciar 24-72 horas após o último dia da quimioterapia e durar até a obtenção de níveis estáveis e seguros da contagem absoluta de neutrófilos (superior a $10000/\text{mm}^3$).

Viana, Luciano de Souza
V614a Avaliação de modelos de predição de complicações clínicas, determinando a importância da variável infecção complexa, em pacientes oncológicos e neutropênicos febris de baixo risco/Luciano de Souza Viana. Belo Horizonte, 2006. xxiv, 189f.
Dissertação.(mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Medicina.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical
Orientador: José Carlos Serufo
1.Neoplasias/quimioterapia 2.Neoplasias/radioterapia 3.Neoplasias/complicações 4.Neutropenia/classificação 5.Febre/terapia 6.Medição de risco 7.Quimioterapia/efeitos adversos 8.Infecções oportunistas/complicações 9.Resultado de tratamento I.Título

NLM: QZ 267
CDU: 616-006.6

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)