

Revisão / Review

Triagem para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril

Screening for the outpatient treatment of febrile neutropenia

Marcelo Bellesso¹

Silvia Figueiredo Costa¹

Dalton Alencar Fischer Chamone¹

Pedro Enrique Dorlhiac-Llacer¹

A neutropenia febril (NF) é uma complicação frequente e potencialmente fatal nos pacientes em tratamento quimioterápico. Entendemos hoje que a neutropenia febril é considerada uma emergência clínica e que a administração de antibióticos de amplo espectro diminui drasticamente a mortalidade. Estudos sugerem que a neutropenia febril compreende um grupo extremamente heterogêneo e que dados clínicos como febre domiciliar, ausência de hipotensão, ausência de desidratação, ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica, ausência de outros sintomas, ausência de infecção fúngica prévia e idade < 60 anos são fatores de proteção para complicações clínicas graves segundo o estudo da Multinational Association for Supportive Care of Cancer (MASCC). Estes dados permitem maior segurança para o tratamento ambulatorial e alta precoce, uma vez que estudos fármaco-econômicos demonstram importante redução de custos no tratamento ambulatorial da neutropenia febril. O objetivo desta revisão é discutir instrumentos de segurança da triagem de um paciente neutropênico febril (principalmente pela utilização do índice MASCC), como também demonstrar as formas descritas na literatura do tratamento ambulatorial e seus resultados.

Descritores: Neutropenia/quimioterapia; Febre; Agentes antibacterianos/uso terapêutico; Assistência ambulatorial; Avaliação de resultados (cuidados de saúde); Sensibilidade e especificidade; Fatores de risco; Triagem; Revisão

Introdução

A neutropenia febril (NF) decorrente de quimioterapia é uma complicação frequente e, dependendo da intensidade dos protocolos quimioterápicos, pode ser potencialmente fatal.^(1,2) Sabemos, desde a publicação de Bodey et al. em 1966, que o risco de infecção bacteriana e fúngica é inversamente proporcional à contagem de neutrófilos e que este risco aumenta quanto maior for o período de neutropenia.^(3,4) No início da década de 1970, era comum aguardar o isolamento do agente microbiano, ou a melhor definição do sítio de infecção para o início do tratamento do paciente com NF. Schimpff et al., em 1971, ao entenderem que a taxa de mortalidade da NF era ao redor de 50% a 80%, que na maioria dos casos não era possível identificar um foco definido, e as culturas, geralmente, eram negativas, estabeleceram o uso

imediate e empírico de antibióticos de amplo espectro.⁽⁵⁾ Esta forma agressiva de tratamento reduziu a mortalidade para 10% a 40%.⁽⁵⁻⁷⁾

A NF compreendida como uma emergência médica, após estas pesquisas, direcionou a conduta médica para o tratamento intra-hospitalar e o uso do tratamento de antibiótico de amplo espectro endovenoso. Entretanto, foi evidenciado que os episódios de NF configuram-se em um grupo extremamente heterogêneo entre si, contendo múltiplas variáveis que influenciam diretamente na evolução dos casos. Assim, em 1988, Talcott et al., analisaram fatores de proteção para complicações graves e demonstraram que os fatores febre domiciliar, ausência de outras comorbidades clínicas e evidência de resposta ao tratamento quimioterápico proporcionavam baixas taxas de complicação e óbito.⁽⁸⁾ Em 1992 foi confirmada a segurança do tratamento baseado na alta

¹Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Correspondência: Marcelo Bellesso

Departamento de Hematologia

Rua Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 155 – 1º andar, sala 61 – Cerqueira César

05403-000 – São Paulo (SP), Brasil

E-mail: dr.marcelobellesso@gmail.com

precoce e continuação do tratamento de forma ambulatorial para os pacientes que apresentavam os três fatores de proteção citados anteriormente,⁽⁹⁾ sugerindo que a NF, caso houvesse instrumentos para avaliação de risco, poderia ser tratada de forma ambulatorial. Embora estes e outros estudos tenham demonstrado segurança em relação aos critérios de proteção da NF, foram estudos com critérios variados para a classificação de baixo risco para complicações. Assim, não poderiam ser considerados seguros e eficientes no manejo clínico da NF.⁽²⁾ Com o objetivo de padronizar a definição de NF de baixo risco, em 2000 foi elaborado estudo multicêntrico prospectivo envolvendo unidades oncológicas que tratam a NF com a proposta de validar um índice de pontuação internacional capaz de identificar pacientes de baixo risco para complicações graves ou óbito.

O Índice da Associação Multinacional de Cuidados e Assistência ao Câncer (Multinational Association for Supportive Care of Cancer - MASCC) foi elaborado, através de inúmeras variáveis clínicas e laboratoriais, por análise prospectiva, em 756 pacientes. Este índice padronizou os critérios para NF de baixo risco.⁽²⁾ Outros estudos prospectivos surgiram e validaram o índice MASCC⁽¹⁰⁾ e atualmente é amplamente aceito.⁽¹¹⁾ Embora haja consenso em relação ao índice MASCC na classificação de baixo e alto risco da NF, não é amplamente aceito que pacientes com NF de baixo risco possam ser tratados com antibiótico via oral em regime ambulatorial. Recentemente, pesquisas têm demonstrado a segurança do tratamento ambulatorial nos pacientes com NF de baixo risco.

Estudos de fármaco-economia estimam variação de custo para cada evento de NF entre US\$ 2.000 a US\$11.000. De acordo com estudos canadenses e britânicos, 25,8% do custo está relacionado aos antibióticos e 16,4% aos exames complementares. Estima-se que podem ser economizados cerca de US\$5.000 por episódio de NF quando o paciente tem condições de alta precoce com seguimento ambulatorial. O uso de antibiótico com administração via oral comparado ao endovenoso pode reduzir o custo em cerca de 80%.⁽¹²⁾

A importância de estudar o tratamento ambulatorial da NF e definir grupos de risco pode nos ajudar a tratar de modo seguro os pacientes em unidades definidas como Hospital Dia, como também reduzir custos e aperfeiçoar indicações de internação para o Sistema Único Saúde (SUS). Nossa proposta consiste em revisar artigos que estudaram instrumentos para análise de risco da NF e seus resultados em relação ao tratamento ambulatorial.

Definição de neutropenia febril - avaliação inicial

As principais referências definem o termo neutropenia como a contagem de neutrófilos $< 500 \text{ cel/mm}^3$ ^(2,11,13,14) ou $< 1.000 \text{ cel/mm}^3$ com tendência ao nadir conforme o guia de tratamento de neutropenia febril da Sociedade

Americana de Doenças Infecciosas.⁽¹¹⁾ Em relação à definição de febre, nossos conceitos brasileiros são distintos aos publicados devido ao método de mensuração da temperatura corporal. No Brasil não temos o hábito de medir a temperatura oral ou timpânica como nas principais referências, as quais definem febre como temperatura oral ou timpânica através de uma única medida superior a $38,3^\circ\text{C}$ ou a duração da temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ por mais de uma hora.^(11,13,14) No Brasil aferimos a temperatura axilar, portanto seus parâmetros são inferiores à temperatura oral. Souza Viana et al., ao analisarem adultos brasileiros neutropênicos febris, definiram febre como temperatura axilar $\geq 38^\circ\text{C}$.⁽¹⁵⁾ Em estudo realizado no Japão foi definido febre como temperatura axilar $\geq 37,5^\circ\text{C}$.⁽¹⁶⁾ Através desta revisão não encontramos consenso em relação ao conceito de febre utilizando a mensuração da temperatura axilar. Entendemos que a temperatura axilar que representa febre encontra-se entre $37,5^\circ$ e 38°C , por isto muitos usam $37,8^\circ\text{C}$.

É importante que a NF seja sempre suspeitada para um paciente na vigência de quimioterapia com queixa de febre e/ou sinais e sintomas infecciosos. O paciente deve ser considerado neutropênico, nestas condições, até que o hemograma confirme ou descarte esta complicação. Portanto, na avaliação inicial é preciso analisar o estado oncológico atual, quimioterapia prévia, exame físico minucioso e solicitação de exames laboratoriais que se encontram descritos na Tabela 1.

A administração de antibiótico inicial deve ser encarada como uma emergência. Há inúmeros protocolos para neutropenia febril, cabe ao médico do serviço de emergência definir o risco de gravidade do paciente (para definição do tratamento hospitalar ou ambulatorial), risco para infecção por cocos gram positivos e/ou para fungos e iniciar terapia de suporte assim que possível.

Tabela 1. Distribuição dos tópicos iniciais da avaliação da NF

Anamnese, exame clínico e laboratorial
1. Intensidade dos sintomas. O quanto paciente está doente?
2. Febre domiciliar/ Intra-hospitalar?
3. Status da doença oncológica: Encontra-se em remissão? Doença estável? Em progressão?
4. Avaliação do tratamento quimioterápico administrado recentemente: risco de neutropenia prolongada? Outras toxicidades esperadas?
5. Doença fúngica invasiva prévia?
6. Uso de antibiótico profilático?
7. Comorbidades clínicas prévias: Doença pulmonar obstrutiva crônica? Insuficiência cardíaca? Insuficiência renal crônica?
8. Sinais de desidratação?
9. Presença de mucosite?
10. Sinais de sepse grave?
11. Presença de cateteres implantados? Sinais de infecção?
12. Hemograma
13. Função renal, enzimas hepáticas
14. Radiografia de tórax
15. Hemoculturas (1 par periférico)
16. Hemocultura (1 par para cada via de catéter implantado)
17. Urocultura

Orientações através do estudo MASCC⁽²⁾ e o guia NCCN⁽³²⁾

Avaliação de risco da neutropenia febril

Índice MASCC

A partir da década de 1980 evidenciou-se que os episódios de NF apresentavam evoluções distintas entre si. Talcott et al., com o propósito de identificarem grupos de risco, elaboraram estudo retrospectivo abrangendo 184 pacientes com NF identificando quatro grupos de risco: Grupo I: pacientes com NF hospitalizados; Grupo II: pacientes com neutropenia e febre domiciliar, mas, devido às comorbidades, necessitavam de internação; Grupo III: pacientes com neutropenia e febre domiciliar, sem comorbidades, mas com doença oncológica não controlada; Grupo IV: pacientes com neutropenia e febre domiciliar, sem comorbidades e com doença oncológica controlada. Assim, foi possível demonstrar que os pacientes pertencentes ao grupo IV (112) apresentavam taxa de complicação de 2% e ausência de óbito. Portanto, foi sugerido, através dos resultados, que é possível identificar baixo risco na NF através de características clínicas.⁽⁸⁾ Em 1992, Talcott et al. elaboraram estudo prospectivo em dois centros hospitalares. Foram estudados 444 pacientes com NF classificados de acordo com os grupos de risco citados anteriormente. A taxa de complicação e óbito entre os grupos I a III foi de 17% e 10%, respectivamente, enquanto no grupo IV a taxa de complicação foi de 5% e não houve óbito. Portanto, foi sugerido que nos pacientes de baixo risco seria importante a elaboração de estratégias terapêuticas menos invasivas.⁽⁹⁾

Assim como Talcott, outros autores começaram a publicar, na década de 1990, inúmeros estudos envolvendo pacientes com NF de baixo risco, demonstrando a viabilidade do tratamento ambulatorial após alta precoce com uso de antibiótico endovenoso ou via oral incluindo crianças^(17,18) e adultos.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Kern et al., em 1999, estudaram 353 pacientes com NF em 25 hospitais europeus. Os pacientes considerados de baixo risco apresentavam duração de neutropenia (menor que 1.000 cel/mm³) menor do que dez dias, estabilidade clínica e ausência de sítio infeccioso definido. Os pacientes foram separados aleatoriamente para o tratamento com ciprofloxacina e amoxicilina-clavulanato via oral ou com ceftriaxone e ampicilina por via endovenosa. Embora um dos grupos utilizasse terapia via oral, todos os pacientes ficaram hospitalizados durante o estudo. A taxa de sucesso ao tratamento via oral e endovenoso foi respectivamente 86% *versus* 84%. Durante o estudo, três pacientes no braço com tratamento por via oral evoluíram ao óbito, comparados a cinco no braço com manejo endovenoso. Portanto, foi concluído que não havia diferença entre os casos de NF em pacientes de baixo risco que foram tratados por drogas endovenosas e por via oral.⁽²²⁾

Freifeld et al., em 1999, estudaram, nos Estados Unidos da América, 232 episódios com NF de baixo risco em 163 pacientes. Os critérios para baixo risco eram: neutropenia

com duração inferior a dez dias, estabilidade hemodinâmica, ausências de dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, alteração do estado mental, infecção de catéter, novo infiltrado pulmonar no exame radiológico e ausência de antibiótico profilático. Os pacientes foram tratados internados e separados aleatoriamente em dois braços. No braço com antibiótico via oral foi utilizado ciprofloxacina associado a amoxicilina-clavulanato e o braço endovenoso ceftazidima. Ambos os braços continham placebo: preparado via oral e endovenoso. Foram considerados sucesso 71% dos episódios com tratamento via oral e 67% com tratamento endovenoso. Não houve óbito em ambos os braços.⁽²³⁾ Outrossim, Kern et al.⁽²²⁾ também concluíram que tratar pacientes com NF classificada de baixo risco com ciprofloxacina associado a amoxicilina-clavulanato era seguro e eficaz em regime de hospitalização.^(22,23) Embora estes estudos tenham demonstrado segurança, foram estudos com critérios variados para a classificação de baixo-risco. Assim, não poderiam ser considerados seguros e eficientes no manejo clínico da NF.⁽²⁾

Com o objetivo de padronizar a definição de NF de baixo risco, em 2000 foi elaborado estudo multicêntrico prospectivo envolvendo unidades oncológicas que tratam NF com a proposta de validar um índice de pontuação internacional capaz de identificar pacientes de baixo risco para complicações graves ou óbito. Este estudo foi conduzido pela Seção de Infecção da Associação Multinacional de Cuidado e Suporte ao Câncer (MASCC). Os desfechos deste estudo considerados complicações graves foram hipotensão (PAS < 90 mmHg), insuficiência respiratória, admissão em Unidade de Terapia Intensiva, coagulação intravascular disseminada, alteração do estado mental, insuficiência cardíaca, hemorragia grave que requer transfusão, arritmia, insuficiência renal ou outra complicação que os investigadores julgassem grave. Foram analisados 756 pacientes associados a inúmeras variáveis clínicas e laboratoriais. Foi constatado que os principais fatores que prediziam o baixo risco eram: ausência de outros sintomas exceto febre ou sintomas leves e moderados, ausência de hipotensão, ausência de desidratação, ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), ausência de infecção fúngica prévia no paciente onco-hematológico, febre domiciliar, paciente sem doença hemato-oncológica e idade inferior a 60 anos (Tabela 2). Assim, foi elaborado um sistema de pontuação através de análises multivariadas e foi definido como baixo risco os casos de NF com pontuação igual ou superior a 21 pontos. O valor preditivo positivo para baixo risco foi de 91%, especificidade de 68% e sensibilidade de 71%, para o desfecho ausência de complicações graves.⁽²⁾

Um dos primeiros estudos publicados que demonstraram a segurança do índice MASCC na população brasileira foi elaborado por Souza Viana et al. em 2008. Em 53 eventos de NF foi evidenciado que o índice MASCC atingiu a

Tabela 2. Sistema de pontuação da Associação Multinacional de Cuidado e Suporte ao Câncer (MASCC)

Critérios de proteção	Pontuação
1. Intensidade da doença: ausentes ou leves ¹	5
2. Ausência de hipotensão (PAS ≥ 90mmHg) ²	5
3. Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica ³	4
4. Neoplasia na hematológica ou ausência de infecção fúngica prévia	4
5. Ausência de desidratação ⁴	3
6. Intensidade da doença: sintomas moderados ¹	3
7. Febre de origem ambulatorial	3
8. Idade < 60 anos	2

Total de pontos: 26 pontos. Baixo risco ≥ 21 pontos; alto risco < 21 pontos

1. Intensidade da doença: avaliação subjetiva sobre estado geral do paciente: não é possível somar o item 1 com o item 6, se o estado clínico for grave não se pontua este critério
2. PAS: Pressão Arterial Sistólica
3. Doença pulmonar obstrutiva crônica caracterizada pela presença de asma brônquica aguda, ou enfisema, ou necessidade de terapia de oxigênio, ou uso de corticoesteroides e/ou broncodilatadores
4. Desidratação: necessidade de hidratação endovenosa

Tabela 3. Distribuição das características dos artigos publicados que estudaram a NF em relação a porcentagem de casos onco-hematológicos, índice MASCC e mortalidade

Referências	Eventos de NF	Casos onco-hematológicos (%)	Mortalidade MASCC	
			Baixo risco (%)	Alto risco (%)
Klastersky et al ⁽²⁾	756	16	6	39
Souza Viana et al ⁽¹⁵⁾	53	64,2	0	21,8
Cherif et al ⁽¹³⁾	105	100	2	5,2
Girmenia et al ⁽¹⁴⁾	90	100	3	40
Baskaran et al ⁽²⁵⁾	116	100	7	29

Tabela 4. Distribuição das referências bibliográficas em relação às taxas de hemoculturas positivas na vigência de NF

Referências	Eventos de NF (n)	Casos hematológicos (%)	Taxas de hemoculturas positivas (%)
Feld et al ⁽²⁷⁾	471	90	13
Girmenia et al ⁽¹⁴⁾	90	100	12
Klastersky et al ⁽²⁾	756	16	27
Klastersky et al ⁽²⁸⁾	2142	57	23,3

sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de: 87,9%, 85%, 90,6% e 80,9%, respectivamente. Os pacientes brasileiros classificados como baixo risco não apresentaram óbitos, entretanto quatro casos de baixo risco desenvolveram complicações da NF.⁽¹⁵⁾

É importante ressaltarmos as vantagens e desvantagens do Índice MASCC como um instrumento de definição de risco. As vantagens devem-se a uma forma de avaliação extremamente clínica e sem custos financeiros relacionados aos exames laboratoriais complementares. Os fatos que comprovam o poder de avaliação de risco do índice MASCC comparados aos marcadores bioquímicos inflamatórios foram testados por Uys et al. Neste estudo foram analisados 78 eventos de NF em 63 pacientes. Foi avaliado risco através da dosagem da procalcitonina, proteína C reativa, interleucinas (IL): IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10 e a pontuação MASCC.

Embora a procalcitonina apresentasse forte associação ao MASCC após análise multivariada, foi revelado que apenas a pontuação MASCC foi a variável independente capaz de prever a resolução do evento de NF com ou sem complicações graves e óbito.⁽²⁴⁾ Outro fator importante, deve-se à velocidade de definição de um quadro, não havendo a necessidade de aguardar horas ou dias à espera de um resultado laboratorial.

As desvantagens são relacionadas principalmente ao item intensidade da doença, definida pela subjetividade do clínico avaliador, sendo extremamente difícil definir os limites entre: sintomas leves e moderados, ou sintomas moderados e graves.

Outro fato importante decorre de os casos onco-hematológicos testados representarem uma parcela dos principais artigos publicados. Poucos são os estudos em que foram testados pacientes onco-hematológicos exclusivos (Tabela 3).

Hemoculturas positivas - fator de risco

Bacteremia é uma complicação relativamente comum nos pacientes com NF. A mortalidade parece ser elevada nos pacientes com NF complicada por bacteremia especialmente quando o sítio clínico de infecção está presente (bacteremia complexa).⁽²⁶⁾

As taxas de hemoculturas positivas na NF variam de acordo com a literatura entre 12% a 24% nos casos onco-hematológicos conforme descrito na Tabela 4.

O estudo com maior casuística publicado foi elaborado por Klastersky et al., em 2007, que estudaram 2.142 eventos de NF. Foi demonstrada significância estatística entre bacteremia e mortalidade: 10% de mortalidade na vigência de bacteremia comparada a 3% dos casos que não possuem este risco.⁽²⁸⁾

Procalcitonina - novo marcador de risco

Recentemente, outros marcadores de risco para NF foram estudados. A procalcitonina é um marcador amplamente estudado. Von Lilienfeld-Toal et al. elaboraram estudo prospectivo com 35 pacientes com doença hematológica em 94 episódios de NF. Foram evidenciados

Tabela 5. Distribuição dos estudos que avaliaram a segurança do uso de antibiótico oral nos pacientes com NF de baixo risco que iniciaram o tratamento intra-hospitalar

Referências	Eventos de NF(n)	Casos hematológicos (%)	Casos com tratamento ambulatorial (%)	Droga utilizada VO	Taxa de sucesso (%)
Chamilos et al ⁽³¹⁾	55	22	100	Moxifloxacina	91
Cherif et al ⁽¹³⁾	279	100	64	Ciproflaxacin + amoxicilina com clavulanato	99
Girmenia et al ⁽¹⁴⁾	90	100	76	Cefixime	72
Klastersky et al ⁽³³⁾	178	7	44	Ciproflaxacin + amoxicilina com clavulanato	96

Tabela 6. Critérios de elegibilidade para tratamento com antibiótico via oral na vigência de NF

1º. Avaliação: Indicações clínico-laboratoriais para tratamento ambulatorial

- 1A) MASCC pontuação ≥ 21 pontos ou
- 1B.1) Febre domiciliar e
- 1B.2) Ausência de comorbidades e
- 1B.3) Duração de neutropenia < 7 dias e
- 1B.4) Performance status (ECOG:0-1) e
- 1B.5) Creatinina sérica < 2 mg/dL e
- Enzimas hepáticas < 3 x acima do nível normal

2º. Avaliação: Social para tratamento ambulatorial

- 2A) Consentimento para tratamento domiciliar
- 2B) Capacidade de retornos ambulatoriais em 24 horas
- 2C) Telefone domiciliar de contato
- 2D) Facilidade para retorno ao serviço de emergência
- 2E) Distância correspondente a 1 hora de transporte

3º. Avaliação: Tratamento com antibiótico via oral

- 3A) Ausência de náuseas e vômitos
- 3B) Capacidade de entendimento para uso de antibiótico via oral
- 3C) Ausência de profilaxia com quilonona

4º. Avaliação: Observação e seguimento - Início do tratamento entre 2 -12 horas

- 4A) Confirmação de baixo risco, observação da estabilidade clínica
- 4B) Observar reações ao antibiótico administrado
- 4C) Planejamento de alta precoce e retorno precoce
- 4D) Orientações ao paciente para retorno, caso sinal de gravidade
- 4E) Reavaliação presencial ou por telefone entre 12-24 horas

Fonte: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections [Internet]. V.2.2009. Washington, DC: NCCC; 2009. [cited 2010 Sep 15]. Available from: <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/infections-NCCN.pdf>

níveis mais elevados de procalcitonina nos eventos de NF com infecção documentada (isolamento microbiano) comparada aos eventos com sítios desconhecidos. Nos eventos que apresentaram redução de 70% dos níveis de procalcitonina após o segundo dia de evolução afebril, as taxas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para ausência de febre no período de igual a superior a cinco dias foram: 100%, 75%, 50% e 100%, respectivamente.⁽²⁹⁾

É importante ressaltar o estudo publicado por Massaro et al. (2007), que analisaram, em 52 pacientes onco-hematológicos com neutropenia febril, as dosagens da procal-

citonina e da proteína C reativa em pacientes internados. Foi evidenciada que a média da dosagem da procalcitonina foi significativamente maior nos pacientes definidos com infecção grave (6,7 ng/ml *versus* 0,6 ng/ml) comparada à proteína C reativa. A concentração sérica da procalcitonina acima de 0,245 ng/ml apresentou 100% de sensibilidade e especificidade de 69,2%. O estudo sugere que, nesta população, o uso da procalcitonina pode ser um marcador diagnóstico para infecção sistêmica grave e provavelmente melhor que o marcador proteína C reativa.⁽³⁰⁾

Tratamento ambulatorial e uso de drogas por via oral

Embora o índice MASCC pareça ser um instrumento útil para a triagem do paciente NF de baixo risco, até o momento não existe um consenso de como tratar o paciente baixo risco. A maioria dos artigos que citam o tratamento ambulatorial para pacientes de baixo risco com drogas administradas via oral (VO) é desenhada da seguinte forma: todos os pacientes são internados e entre 24 a 72 horas são reavaliados para alta precoce e seguimento ambulatorial com antibióticos VO.^(13,14,31,32) Assim, no grupo de pacientes extremamente avaliados com baixo risco, as taxas de sucesso são muito elevadas (Tabela 5). Isto não significa que prescrever alta com antibiótico VO para o paciente com NF de baixo risco no momento do diagnóstico seja tão seguro, como mostram estas pesquisas.

O grupo National Comprehensive Cancer Network (NCCN) define, na sua versão V.I.2007, os seguintes parâmetros para o tratamento ambulatorial da NF: avaliação para identificação de baixo risco, avaliação social para tratamento ambulatorial, avaliação para possibilidade de tratamento por droga administrada via oral e observação de curta duração do tratamento, conforme Tabela 6. Após avaliação criteriosa, estes pacientes devem ser monitorizados diariamente em relação à identificação de culturas, novos sinais e intomas, persistência de febre entre o terceiro e quinto dia de tratamento, incapacidade do uso da droga via oral (aderência), exame clínico para as primeiras 72 horas. O NCCN sugere, caso não ocorram intercorrências, que o seguimento pode ser por telefone, diariamente, até o término do tratamento. Atualmente, os estudos analisam cada vez mais parâmetros de segurança para o tratamento ambulatorial com alta precoce e, até o momento, o índice MASCC é o instrumento de avaliação de risco mais seguro e padronizado.⁽³³⁾

Conclusão

Cabe salientar que, para elaborarmos protocolos para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril, é de extrema importância realizar: avaliação clínico-laboratorial criteriosa,

avaliação social e estrutura de enfermagem para checagem de retornos e evolução do paciente. Sem uma estrutura ambulatorial organizada torna-se arriscado esta forma de abordagem e tratamento.

Abstract

Febrile neutropenia is a frequent and potentially fatal adverse event of chemotherapy. Nowadays, febrile neutropenia is considered an emergency and it is known that prompt infusion of antibiotics decreases mortality. Several studies demonstrated that febrile neutropenia is a heterogeneous group of diseases and that factors such as outpatient status, no hypotension, no dehydration, no chronic obstructive pulmonary disease, no symptoms, no previous fungal infection and age < 60 years are protective factors against serious complications as demonstrated by the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC). These data show that outpatient treatment and early discharge is safer and much research has shown lower costs for outpatient treatment in low-risk patients with febrile neutropenia. The aim of this work is to review and discuss tools (in particular the MASCC index) for safe screening of febrile neutropenia for outpatient treatment in addition to demonstrate results of research.

Keywords: Neutropenia/drug therapy; Fever; Anti-bacterial agents/therapeutic use; Ambulatory care; Outcome assessment (health care); Sensivity and specificity; Risk factors; Triage; Review

Referências

- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3187-205. Comment in: *J Clin Oncol.* 2006;24(35):5615-6; author reply 5616. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):2975-7.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000; 18(16):3038-51.
- Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med.* 1975; 135(5):715-9.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64(2): 328-40.
- Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1971;284(19):1061-5.
- Bryant RE, Hood AF, Hood CE, Koenig MG. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med.* 1971;127(1):120-8.
- Love LJ, Schimpff SC, Schiffer CA, Wiernik PH. Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram-negative bacteremia. *Am J Med.* 1980;68(5):643-8.
- Talcott JA, Finberg R, Mayer R, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988;148(12):2561-8.
- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol.* 1992;10 (2):316-22.
- Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: A prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer.* 2004;12(8):555-60.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):730-51. Comment in: *Clin Infect Dis.* 2002;135(7):891-5. *Clin Infect Dis.* 2002;35(7):896-7; author reply 897-8.
- De Lalla F. Outpatient therapy for febrile neutropenia: clinical and economic implications. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(6):397-413.
- Cherif H, Johansson E, Björkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica.* 2006;91(2):215-22. Comment in: *Haematologica.* 2006;91(2):150a.
- Girmenia C, Russo E, Carosino I, Breccia M, Dragoni F, Latagliata R et al. Early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in patients with hematologic malignancies and low-risk febrile neutropenia. *Ann Hematol.* 2007;86(4):263-70.
- Souza Viana L, Serufo JC, Costa Rocha MO, Costa RN, Duarte RC. Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer.* 2008;16(7):841-6.
- Matsuoka H, Tsukamoto A, Shirahashi A, Koga S, Suzushima H, Shibata K, Uozumi K, Yamashita K, Okamura S, Kawano F, Tamura K; Kyushu Hematology Organization for Treatment (K-HOT) Study Group, Fukuoka, Japan. Efficacy of intravenous ciprofloxacin in patients with febrile neutropenia refractory to initial therapy *Leuk Lymphoma.* 2006;47(8):1618-23.
- Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol.* 1990;8(12): 1198-2004.
- Bash RO, Katz JA, Cash JV, Buchanan GR. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer.* 1994;74 (1):189-96.
- Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, Lamy T, Ghandour C, Boasson M. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol.* 1991;2(7):485-7.
- Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, Loewy J, Escalante C, Manzullo E, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer.* 1993;71(11): 3640-6.
- Meropol NJ, Fox KR, Vaughn DJ, Zeiber N. A pilot study of early hospital discharge in adult patients with fever and neutropenia. *Eur J Cancer.* 1994;30A(10):1595-6.
- Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med.* 1999;341(5):312-8. Comment in: *N Engl J Med.* 1999;341(5):362-3. *N Engl J Med.* 2000;342(1):55; author reply 56-8. *N Engl J Med.* 2000; 342(1):55-6; author reply 56-8. *N Engl J Med.* 2000;342(1):56; author reply 56-8. *N Engl J Med.* 2000;342(1):56; author reply 56-8.

23. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, 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.* 1999;341(5):305-11. Comment in: *N Engl J Med.* 1999;341(5):362-3. *N Engl J Med.* 2000;342(1):55; author reply 56-8. *N Engl J Med.* 2000;342(1):55-6; author reply 56-8. *N Engl J Med.* 2000;342(1):56; author reply 56-8. *N Engl J Med.* 2000;342(1):56; author reply 56-8.
24. Uys A, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PW, Anderson R. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1beta, -6, -8 and -10. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007;16(6):475-83.
25. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K. Applying the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients. *Ann Hematol.* 2008;87(7):563-9.
26. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis.* 1997;25(2):247-59.
27. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol.* 2000; 18(21):3690-8.
28. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30 Suppl 1:S51-9.
29. von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, Hahn-Ast C, Glasmacher A, Stüber F. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer.* 2006;14(12):1241-5.
30. Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive Protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis.* 2007; 7:137.
31. Chamilos G, Bamias A, Efstathiou E, Zorzou PM, Kastiris E, Kostis E, et al. Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. *Cancer.* 2005; 103(12):2629-35.
32. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4129-34.
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections [Internet]. V.2.2009. Washington, DC: NCCC; 2009. [cited 2010 Sep 15]. Available from: <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/infections-NCCN.pdf>

Recebido: 5/10/2009

Aceito: 9/5/2010