UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Camila Perazzoli

Estudo das afecções abdominais e anorretais em pacientes hematológicos neutropênicos febris. Análise da casuística, fatores de risco relativo para mortalidade e proposta de escore de gravidade

RIBEIRÃO PRETO
2018

Camila Perazzoli

Estudo das afecções abdominais e anorretais em pacientes hematológicos neutropênicos febris. Análise da casuística, fatores de risco para mortalidade e proposta de escore de gravidade

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Omar Féres

RIBEIRÃO PRETO
2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo, pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Perazzoli, Camila

Estudo das afecções abdominais e anorretais em pacientes hematológicos neutropênicos febris. Análise da casuística, fatores de risco para mortalidade e proposta de escore de gravidade.

103 p.: il.; 30 cm.

Tese (Doutorado) apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2018.

Orientador: Prof. Dr. Omar Féres

Descritores: 1. Neutropenia febril 2. Afecção abdominal, 3. Afecção anorretal 4. Escore de gravidade

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Camila Perazzoli

Título: Estudo das afecções abdominais e anorretais em pacientes hematológicos neutropênicos febris. Análise da casuística, fatores de risco relativo para mortalidade e proposta de escore de gravidade.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____Julgamento:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____Julgamento:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____Julgamento:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____Julgamento:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____Julgamento:_____

DEDICATÓRIAS

Dedico aos meus pais, **Miguel e Mirtes,** pelo apoio emocional e financeiro e por serem exemplo de pessoas trabalhadoras e focadas, que acreditam que esta é a única forma de atingirmos os nossos objetivos.

Dedico aos meus irmãos, **André e Carina,** que compreenderam minhas ausências e apoiaram as minhas escolhas.

Dedico ao meu marido, **João**, que ao longo destes anos me acompanhou com resiliência na jornada de me tornar especialista e pós-graduada. Obrigado por ter se esforçado em compreender minhas ausências e demandas, alegrias e frustrações.

Dedico ao nosso tão esperado e já muito amado filho, **José**, que serviu de inspiração e motivação extra nestes momentos finais da confecção da tese.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço ao **Prof. Dr. Omar Féres**, meu orientador, por ter acreditado desde o princípio em mim e neste projeto.
Agradeço pela disponibilidade, paciência, carinho, motivação e pela orientação que me dispensou em todo período da residência e pós-graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos **Profs Drs José Joaquim Ribeiro da Rocha e Omar Féres**, pela oportunidade de ter aprendido com suas experiências coloproctológicas e de vida e pela forma acolhedora em que me receberam na Divisão de Coloproctologia.

Agradeço a todos os médicos assistentes da Coloproctologia do Hospital das Clinicas de Ribeirão Preto, **Dr Ricardo Garcia (in memorian), Dr Rogério S. Parra, Dr. Luis Renato R Camperoni, Dra. Ana Luiza Normanha e Dr. Paulo Henrique Pisi** por toda formação na especialidade.

Agradeço à **Profa. Dra**. **Belinda Pinto Simões** e à **Dra. Lorena Figueiredo,** pelos esclarecimentos hematológicos e por toda gentileza em contribuir com este projeto.

Agradeço aos colegas coloproctologistas **Dr. Marley Feitosa e Dr. Rogério Parra**, pela ajuda no processo de confecção desta tese e na publicação do artigo.

Agradeço ao **Dr. Enrico Sfoggia,** pela ajuda na coleta de dados deste estudo e pela convivência amiga e leal na vida profissional.

Agradeço a toda equipe da **Coloproctologia**, **Hematologia e TMO** do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pela colaboração com esse projeto e pela dedicação aos pacientes.

Agradeço aos **funcionários** responsáveis pelo arquivo de prontuários do Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto pela compreensão acerca da importância do seu trabalho no processo da pesquisa e pela forma atenciosa com que o executam.

Agradeço à secretária da Divisão de Coloproctologia **Marlene Lúcio** por sempre ter me feito sentir em casa, pela disponibilidade e motivação permanentes.

Agradeço aos meus amigos e colegas de trabalho **Nádia, Renan e Lucas** que compreenderam gentilmente minhas ausências na busca por realizar este sonho.

Agradeço também a todos os **pacientes e familiares** que de alguma forma contribuíram com este projeto e permitiram o avanço do conhecimento.

"Fui entendendo, com o passar de muitos anos, ou aprendendo com dificuldade, o valor do pequeno, do simples, do mínimo. Não é ganhando na loteria, fazendo uma viagem sensacional, arranjando um namorado, perdendo 20 quilos, fazendo a mais fabulosa plástica ou comprando um carrão sensacional que a gente se recupera- até onde dá- de um grande sofrimento. É nesse dia a dia: a janela se abrindo sobre a paisagem tranquila, o amigo telefonando com afeto e interesse; a família vindo almoçar ou nos chamando netos, netas com alguma carinhosa brincadeira. Marido chegando em casa com uma boa notícia do seu trabalho ou com um ar de especial cuidado porque hoje não estamos de cara muito boa."

Lya Luft

RESUMO

PERAZZOLI, C. Estudo das afecções abdominais e anorretais em pacientes hematológicos neutropênicos febris. Análise da casuística, fatores de risco para mortalidade e proposta de escore de gravidade. (dissertação). 103 p. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2018.

Introdução. Pacientes neutropênicos febris, particularmente os portadores de doenças hematológicas, podem ter como causa de sua descompensação clínica afecções abdominais e anorretais. O acompanhamento do quadro infeccioso é motivo de angústia para o cirurgião coloretal, pois a literatura sobre o tema é restrita e quadros oligosintomáticos eventualmente evoluem para óbito em curto espaço de tempo. Objetivos. Descrever, estratificar e comparar com a literatura a casuística de pacientes hematológicos neutropênicos febris com foco abdominal ou anorretal identificado. Estudar o risco absoluto e relativo de mortalidade de algumas variáveis associadas com a condição. Propor um escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes hematológicos neutropênicos febris. Materiais e Métodos. Trata-se de um estudo a partir da análise retrospectiva de 897 prontuários médicos de pacientes internados para as equipes de Hematologia e Transplante Células Tronco Hematopoéticas, no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP, entre os anos de 2008-2013. Foram elegíveis para o estudo 74 episódios de neutropenia febril com foco infeccioso abdominal ou anorretal, ocorridos em 69 pacientes. Após coletadas as características a respeito da amostra, foram estratificados os dados, comparados com a literatura sobre o tema, realizados os cálculos de medidas de efeito e análise estatística. Por fim, considerando os resultados obtidos, a experiência clínica dos autores e critérios de plausibilidade biológica comum, foram selecionados cinco aspectos como sendo os principais preditores de mortalidade hospitalar em pacientes hematológicos neutropênicos febris, com afecção abdominal ou anorretal. Resultados. O escore proposto demonstrou possuir mortalidade crescente conforme o quadro se agrava e a pontuação se eleva (teste exato de Fischer: 0,001). Ao considerar o modelo logístico de probabilidade de óbito por nível do escore, o valor encontrado AUC foi de 0,82 (0,72-0,925) e o valor de Estatística de Hosmer-Lemeshow de 2,3, com p=0,806. Discussao. Os escores contribuem na prática clínica diária para a tomada objetiva de decisões. De forma semelhante ao escore APACHE e seus refinamentos, o sistema prognóstico proposto possui variáveis de fácil acesso e traduz de maneira satisfatória o comportamento e a confiabilidade dos resultados obtidos, através da AUC>0,8 e estatística de Hosmer-Lemeshow com p> 0,05. Conclusão. O sistema de escore proposto permite predizer a chance de óbito durante a internação em pacientes neutropênicos febris com afeccção abdominal ou anorretal. Novos estudos sobre o tema são necessários e o escore proposto necessita e deve ser validado em uma amostra maior e distinta de pacientes.

Palavras chaves: 1. Neutropenia febril 2. Afecção abdominal 3. Afecção anorretal 4. Escore de gravidade.

ABSTRACT

PERAZZOLI, C. Study of abdominal and anorectal conditions in febrile neutropenic haematological patients. Case analysis, relative risk factors for mortality and proposal of severity score. (dissertation). 103 p. Ribeirão Preto: University of São Paulo, Medical School of Ribeirão Preto, 2018.

Introduction. Febrile neutropenic patients, particularly those with haematological diseases, may have abdominal and anorectal conditions as a cause of their clinical decompensation. The follow-up of the infectious condition is a cause of distress for the colorectal surgeon, because the literature on the subject is restricted and oligosymptomatic conditions can lead to death within a short period of time.Goals. To describe, stratify and compare with the literature the casuistry of febrile neutropenic haematological patients with abdominal or anorectal focus identified. To study the absolute and relative risk of mortality of some variables associated with the condition. To propose a severity score of abdominal and anorectal conditions in neutropenic hematologic febrile patients. Materials and Methods. This is a study based on the analysis of 897 medical records of inpatients for hematology and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) teams at the Hospital de Clínicas of the University of São Paulo, Ribeirão Preto-SP, between the years of 2008-2013. A total of 74 episodes of febrile neutropenia with infectious abdominal or anorectal conditions occurred in 69 patients. After collecting the characteristics regarding the sample, the data were stratified, compared to the literature on the subject, the calculations of effect measures and statistical analysis were performed. Finally, considering the results obtained, the author's clinical experience and criteria of common biological plausibility, five aspects were selected as the main predictors of hospital mortality in febrile neutropenic haematological patients with abdominal or anorectal disease. Results. The proposed score showed an increasing mortality rate as the condition worsens and the score rises (Fischer's exact test: 0.001). When considering the logistic model of death probability by level of the score, the AUC value found was 0.82 (0.72-0.925) and the Hosmer-Lemeshow statistic value was 2.3, with p = 0.806. Discussion. The scores contribute to daily clinical practice for objective decision making. Similar to the APACHE score and its refinements, the proposed prognostic system has easily accessible variables and satisfactorily translates the behavior and reliability of the results obtained through AUC> 0.8 and Hormer-Lemeshow statistics with p> 0,05. Conclusion. The proposed score system allows predicting the chance of death during hospitalization in febrile neutropenic patients with abdominal or anorectal disease. New studies on the subject are necessary and the proposed score needs and must be validated in a larger and different sample of patients.

Key words: 1. Febrile neutropenia 2. Abdominal condition, 3. Anorectal condition 4. Severity scor

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Escore MASCC conforme a Association for Supportive Care in Cancer……..... 23

Figura 2 – Hematopoiese..... 25

Figura 3 – Imagens tomográficas de enterocolite neutropênica complicada 40

Figura 4 – Necrose hemorroidária circunferencial..... 43

Figura 5 – Curva Receiver Operating Characteristic (ROC)..... 71

Figura 6 – Área Abaixo da Curva (AUC)..... 72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes hematológicos neutropênicos febris..... 49

Tabela 2 – Categorização do escore de gravidade..... 49

Tabela 3 – Período de tempo após a quimioterapia..... 55

Tabela 4 – Resumo das características da amostra..... 66

Tabela 5 – Distribuição de sobrevida e óbitos conforme a estratificação dos grupos no escore..... 71

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição da amostra conforme o sexo..... 50

Gráfico 2 – Distribuição da amostra conforme a idade..... 51

Grafico 3 – Distribuição da amostra conforme a doença hematológica de base..... 53

Grafico 4 – Distribuição da amostra conforme a doença hematológica de base- estratificação por grupos de risco..... 54

Grafico 5 – Ditribuição da amostra conforme o tratamento hematológico vigente..... 54

Gráfico 6 – Ditribuição da amostra conforme a modalidade de TCTH..... 55

Gráfico 7 – Distribuição da amostra conforme o tratamento hematológico vigente- estratificação por grupos de risco..... 56

Grafico 8 – Distribuição da amostra conforme o grau de neutropenia..... 57

Grafico 9 – Distribuição da amostra conforme o tempo de neutropenia..... 58

Grafico 10 – Distribuição da amostra conforme a afecção abdominal e anorretal..... 59

Gráfico 11 – Distribuição da amostra conforme a presença de afecção anorretal não séptica, abdominal, anorretal séptica..... 60

Grafico 12 – Distribuição da amostra conforme o tratamento da afecção abdominal e anorretal..... 61

Grafico 13 – Distribuição da amostra conforme o crescimento da hemocultura..... 62

Grafico 14 – Distribuição da amostra conforme os patógenos isolados nas hemoculturas com crescimento..... 63

Grafico 15 – Distribuição da amostra conforme o tempo de internação hospitalar..... 64

Grafico 16 – Distribuição da amostra conforme a mortalidade na internação..... 65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

◦C	Grau Celsius
◦F	Grau Fahrenheit
AA	Anemia Aplástica
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASBMT	America Society of Blood and Marrow Transplantation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Área abaixo da curva
CD34+	Cluster of Differentiation 34 positivo
CD5	Cluster of Differentiation 5
CDC	Center for Disease Control
Cel/mm3	Células por milímetro cúbico
CMV	Citomegalovírus
Dr.	Doutor
Dra	Doutora
ed.	Edição
EM	Esclerose Múltipla
EM	Enterocolite Neutropênica
ES	Esclerose Sistêmica
et al	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FAB	Classificação Franco Americana Britânica para doenças hematológicas
FLT3	Gene FLT3
FMUSP-RP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto
HCFMRP-USP	Hospital de Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HCFMUSP-SP	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universisdade de São Paulo- São Paulo
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

HL	Hosmer-Lemeshow
HLA	Human Leukocyte Antigen
IDH	Índice de Desenvolmento Humano
IDSA	Infect Disease Society of America
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
ITD	Internal Tandem Duplication
LH	Linfoma de Hodgkin
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
LNH	Linfoma Não Hodgkin
MALT	Tecido Linfóide Associado a Mucosa
MASCC	Multinational Association for Supportive Care of Cancer
MDR-1	Gene MDR-1
MM	Mieloma Múltiplo
MOV	Medula Óssea Vermelha
N	Número total de pacientes
NCCN	National Comprehensive Cancer Netwoork
NCI	Instituto Nacional do Câncer Americano
NF	Neutropenia Febril
NK	Natural Killer
OMS	Organização Mundial da Saúde
p.	Página
PCR	Reação em cadeia da polimerase
Prof.	Professor
Profa.	Professora
Qxt	Quimioterapia
RA	Risco Absoluto
RC	Remissão Completa
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Risco Relativo
SMD	Síndrome Mielodisplásica

SUS	Sistema Único de Saúde
t (9;22)	Translocação entre o cromossomo número 9 e número 22
TC	Tomografia Computadorizada
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoéticas
TGI	Trato Gastrointestinal
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
WHO-REAL	Revised European American Classification of Lymphomas or Lympheoid Neoplams

LISTA DE SÍMBOLOS

+	Mais
<	Menor que
=	Igual
>	Maior que
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
®	Marca registrada
mm^3	Milimetro cúbico
mmHg	Milímetros de mercúrio
p	Nível de significância estatistica
x	Versus

Sumário

1 INTRODUÇÃO 22

1.1. Doenças hematológicas 24

1.1.1. Leucemia mielóide aguda (LMA) 27

1.1.1.1. Quimioterapia 28

1.1.1.2. Transplantes de células tronco hematopoéticas (TCTH) 30

1.1.1.3. Leucemia linfóide aguda (LLA) 31

1.1.1.4. Leucemia mielóide crônica (LMC) 31

1.1.1.5. Leucemia linfóide crônica (LLC) 32

1.1.2. Sindrome mielodisplásica (SMD) 32

1.1.3. Linfomas 33

1.1.3.1. Linfoma de Hodgkin (LH) 34

1.1.3.2. Linfoma não Hodgkin (LNH) 34

1.1.4. Mieloma múltiplo (MM) 36

1.1.5. Anemia aplástica (AA) 36

1 .1.6. Esclerose múltipla (EM) e esclerose sistêmica (ES) 37

1.2. Afeccções abdominais e anorretais 37

1.2.1. Enterocolite neutropênica (EN) 39

1.2.2. Afecções anorretais 41

2 OBJETIVOS 44

2.1. Análise da casuística 44

2.2. Risco absoluto, risco relativo e análise estatística 44

2.3. Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes neutropênicos febris 44

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS 45

3.1. Desenho do estudo 45

3.2. Critérios de inclusão 45

3.3. Critérios de exclusão 45

3.4. Metodologia da análise de dados 46

3.4.1 Descrição e estratificação da casuística 46

3.4.2. Risco absoluto, risco relativo de mortalidade na internação e análise estatística 47

3.4.3. Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais pacientes neutropênicos febris 48

4 RESULTADOS 50

4.1. Descrição e estratificação da Casuística 50

4.1.1. Sexo 50

4.1.3. Doença hematológica de base 52
4.1.4. Tratamento hematológico vigente 54
4.1.5. Grau de neutropenia 57
4.1.6. Tempo de neutropenia 58
4.1.7. Afecção Abdominal e Anorretal 59
4.1.9. Hemocultura 62
4.1.10. Patógenos isolados nas hemoculturas 63
4.1.11. Tempo de internação 64
4.1.12. Mortalidade na internação 65
4.2. Cálculo do risco absoluto, risco relativo e análise estatística das variáveis em relação a mortalidade na internação. 66
4.2.1. Sexo 66
4.2.2. Idade 66
4.2.3. Doença hematológica de base 67
4.2.4. Tratamento vigente da doença hematológica 67
4.2.5. Grau da neutropenia 68
4.2.6. Tempo de neutropenia 68
4.2.7. Afecções abdominais e anorretais 68
4.2.8. Tratamento das afecções abdominais e anorretais 69
4.2.9. Hemocultura 69
4.2.9.1 Patógeno isolado na hemocultura 69
4.2.10. Tempo de internação hospitalar 70
4.3. Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes neutropênicos febris 70

5 DISCUSSÃO 73

5.1. Descrição e estratificação da amostra 73
5.1.1. Sexo 73
5.1.2. Idade 73
5.1.3. Doenças hematológicas 74
5.1.4. Tratamento vigente das doenças hematológicas 75
5.1.5. Grau da neutropenia 76
5.1.6. Tempo de neutropenia 77
5.1.7. Afecções abdominais e anorretais 77
5.1.8. Tratamento das afecções abdominais e anorretais 78
5.1.9. Hemocultura 79
5.1.9.1 Patógenos isolados nas hemoculturas 79
5.1.10. Tempo de internação 80
5.1.11. Mortalidade na internação 81
5.2. Risco absoluto, risco relativo de mortalidade e análise estatística 82
5.2.1. Sexo 82
5.2.2. Idade 83

5.2.3. Doenças hematológicas 83
5.2.4. Tratamento vigente das doenças hematológicas 84
5.2.5. Grau de neutropenia e tempo de neutropenia 85
5.2.6. Afecções abdominais e anorretais 86
5.2.7. Tratamento das afecções abdominal ou anorretal 87
5.2.8. Hemoculturas 88
5.2.8.1. Patógenos isolados nas hemoculturas 89
5.2.9. Tempo de Internação 90
5.2.3. Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes neutropênicos febris 90

6 CONCLUSÃO 94

6.1. Análise da casuística 94
6.2. Risco absoluto, risco relativo e análise estatística 94
6. 3. Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes neutropênicos febris 94

REFERÊNCIAS 95

ANEXOS 103

Anexo A – Aprovação do Comite de Ética em Pesquisa 103

1 INTRODUÇÃO

Neutropenia é um achado muito comum em hemogramas de pacientes em tratamento de doenças hematológicas. A definição de neutropenia varia de instituição para instituição, mas é usualmente considerada como uma número absoluto de neutrófilos < 500 cel/mm3 (KLASTERSKY, et al., 2000) ou entre 500-1.000 cel/mm3 com tendência a queda (HUGHES et al., 2002).

A gravidade da neutropenia é determinada através do número absoluto de neutrófilos do hemograma e esta classificação também possui variações entre as instituições. Hughes et al. (2002) classificaram a neutropenia como leve quando o número de neutrófilos estiver entre 1000-500 cel/mm3, moderada quando entre 500-100 cel/mm3 e severa ou grave quando o número absoluto de neutrófilos é menor que 100 cel/mm3 (HUGHES et al., 2002). Já conforme Freifeld et al. (2010), a neutropenia é considerada leve quando o número de neutrófilos estiver entre 1500-1000 cel/mm3, moderada quando entre 1000-500 cel/mm3 e severa quando abaixo de 500 cel/mm3, ou com tendência de queda abaixo desses valores nas próximas 48 horas (FREIFELD et al., 2010).

Conforme a Sociedade de Doenças Infecciosas da America (IDSA) febre em paciente neutropênico é definida como uma temperatura oral ou timpânica isolada maior de 38,3° C (101°F) ou maior que 38°C (100.4°F), sustentada por tempo superior à uma hora (FREIFELD et al., 2010). Apesar da medida da temperatura retal refletir de forma mais acurada a temperatura corporal, a medida da temperatura oral ou axilar são recomedadas nos paciente neutropênicos, em função do risco teórico de translocação bacteriana durante a aferição da temperatura anal (FREIFELD et al., 2010). No Brasil aferimos a temperatura axilar, sendo que seus parâmetros são inferiores à temperatura oral. Souza Viana et al. (2008), ao analisarem adultos brasileiros neutropênicos febris, definiram febre como uma medida da temperatura axilar isolada ≥ 38°C (SOUZA VIANA et al., 2008).

Já em 1966, Bodey et al. (1966) publicaram a relação existente entre infecção e neutropenia severa e prolongada (BODEY et al., 1966). A vasta literatura sobre o tema demonstra que risco de uma infecção se torna mais relevante quando a contagem de neutrófilos cai abaixo de 500 cells/mm3 e em pacientes com quadro de neutropenia ≥ 7 dias ou ≥ 10 dias (HUGHES et al., 2002; FREIFELD et al., 2010).

A neutropenia severa e prolongada é mais comum em pacientes que estão em vigência tanto de quimioterapia de indução para tratamento de leucemia aguda, como de condicionamento ou pré-enxertia para o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) (FREIFELD et al., 2010). Uma vez definido o diagnóstico de neutropenia febril (NF), o tratamento com antibioticoterapia empírica deve ser iniciado prontamente. Tal conduta é efetiva no controle do foco infeccioso e demonstrou queda da morbimortalidade dos pacientes acometidos (TAPLITZ et al., 2018).

Entre as ferramentas que buscam predizer o risco de complicações associadas ao episódio de NF, a mais difundida é o Escore Internacional da Associação para Cuidados no Câncer (MASCC). O escore MASCC é de fácil aplicação e leva em consideração a idade, o status clínico do paciente, a sua procedência (ambulatorial ou internado), presença de comorbidades e a doença hematológica de base do paciente. Indivíduos com pontuação ≥ 21 pontos são considerados de baixo risco e poderiam receber antibioticoterapia empírica em regime domiciliar. Tal conduta diminui custos e melhora a qualidade de vida dos pacientes neutropênicos (KLASTERSKY et al., 2000).

Figura 1 - Escore MASCC conforme a Multinational Association for Supportive Care in Cancer Index.

Característica	Pontuação
Sintomas	
- Leves ou ausentes	5
- Moderados	3
Ausência de Hipotensão	5
Ausência de Doença pulmonar Obstrutiva Crônica	4
Tumor Sólido ou Ausência de Infecção Fúngica Prévia	4
Paciente ambulatorial (febre < 48hs de internação)	3
Ausência de desidratação	3
Idade < 60 anos	2

Nota: ≥ 21 pontos = baixo risco; < 21 pontos = alto risco.

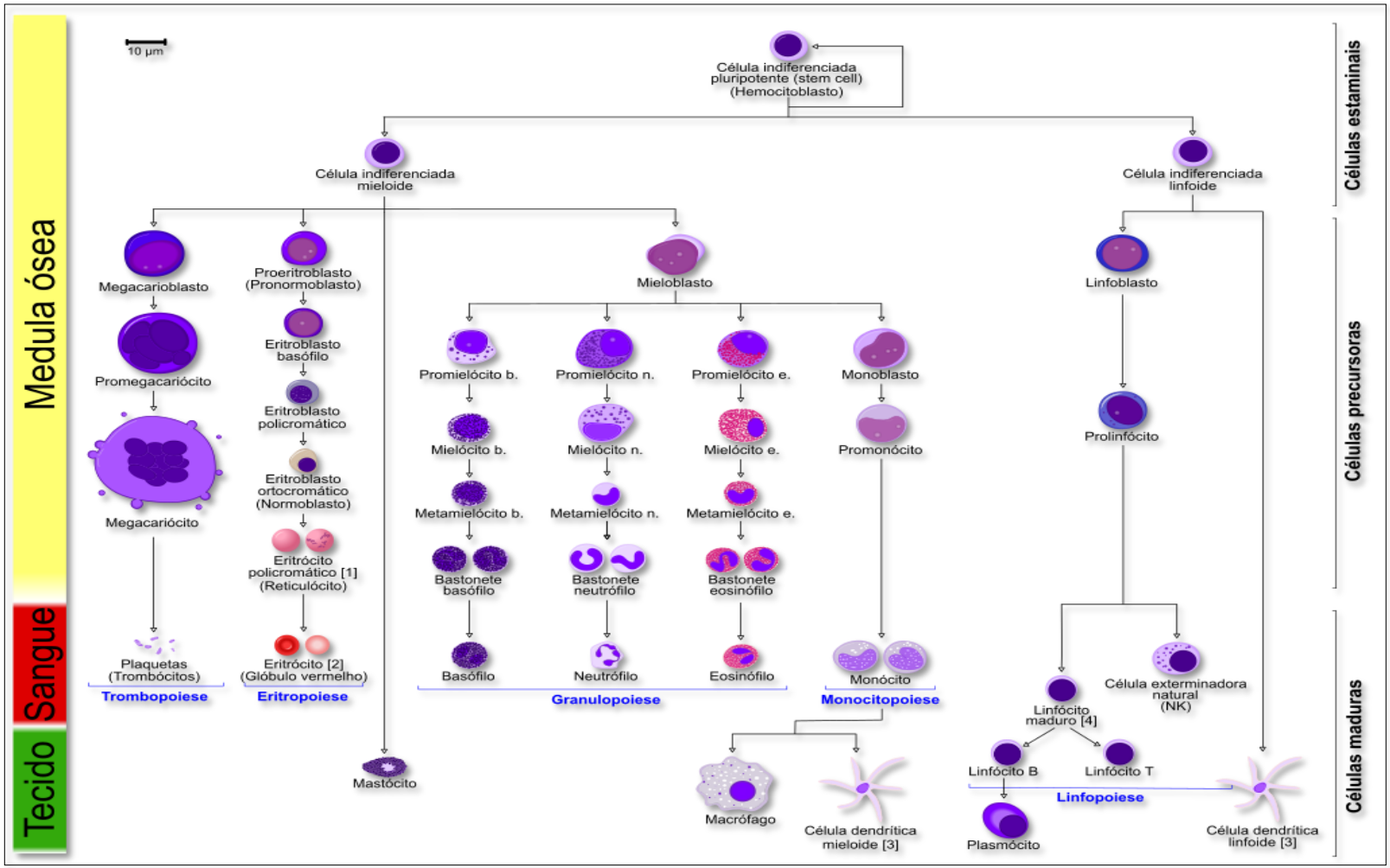
Fonte: Journal of clinical oncology 2000;18:3038-51

Conforme o estudo que deu origem ao escore MASCC e as referências relacionadas ao tema, pacientes com doenças onco-hematológicas (ou seja, tumores não sólidos) são de maior risco para desenvolvimento da NF, pois além de receberem tratamentos com agentes citotóxicos, possuem a mielopoisese prejudicada por alterações causadas pela própria doença de base. Além disso, os regimes de quimioterapia para tumores sólidos geralmente causam neutropenia de menor duração, em comparação com esquemas de quimioterapia para doenças malignas hematológicas (KLASTERSKY et al., 2000). Estima-se que 10% a 50% dos tumores sólidos e mais de 80% das neoplasias hematológicas irão apresentar pelo menos um episódio de NF ao longo do tratamento quimioterápico (FREIFELD et al., 2010). Estudo multicêntrico randomizado publicado por Moreau et al. (2009) com a participação do Serviço de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), propôs um escore para estimar a chance de pacientes hematológicos desenvolverem NF, baseado no regime de quimioterapia realizado. Os autores do estudo encontraram incidência de 35,4% de NF por ciclo de quimioterapia, considerando apenas tumores hematológicos, e um risco de desenvolver NF 6 e quase 9 vezes mais alto, dos pacientes portadores de LMA e LMC em comparação com MM (MOREAU et al., 2009).

1.1. Doenças hematológicas

Doenças hematológicas são um grupo de afecções que pode afetar tanto o plasma sanguíneo (distúrbios de coagulação), quanto os elementos figurados do sangue (hemácias, leucócitos e plaquetas) e também os órgãos onde os elementos sanguíneos são produzidos/maturados/destruídos (medula óssea, gânglios linfáticos e baço).

Figura 2 – Hematopoeise (também conhecida por hematopoese, hemopoese e hemopoiese), é o processo de formação, desenvolvimento e maturação dos elementos figurados do sangue, a partir de uma célula tronco pluripotente.



Fonte: From Wikimedia Commons, the free media repository

As leucemias são neoplasias malignas que afetam os glóbulos brancos (leucócitos) e possuem como principal característica o acúmulo de células jovens anormais na medula óssea. Estas células anormais substituem as células sanguíneas saudáveis e assim prejudicam a produção e parte da maturação dos elementos figurados do sangue.

Conforme o levantamento Globocan (site com os dados mais completos sobre estatística de câncer no mundo) da Organização Mundial de Saúde (OMS), ocorreram em 2012, 352 mil novos casos de leucemia no mundo, sendo a décima causa mais comum de morte por câncer (FERLAY et al., 2013). No Brasil, conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) foram estimados para 2018, 10.800 novos casos de leucemia, sendo 5940 em homens e 4860 em mulheres. Dados nacionais de 2013 sobre mortalidade apontam 6316 óbitos, sendo 3439 em homens e 2877 em mulheres (I.N.C.A., 2017). Para adultos, as melhores sobrevidas em cinco anos (cerca de 60%) são observadas em países da América do Norte, Oeste da Ásia, Europa e Oceania (RODRIGUEZ-ABREU et al, 2007, MIRANDA-FILHO et al., 2018). No Brasil, para o período de 2000 a 2005, a sobrevida relativa em cinco anos da leucemia em adultos foi de 20% (I.N.C.A., 2017).

O número de casos de leucemia é, em geral, maior entre homens, em relação à ocorrência em mulheres. Há também variação étnica e geográfica, sendo a incidência maior em caucasianos em relação a afrodescendentes e hispânicos; bem como uma maior incidência/prevalência em regiões com maior índice de desenvolvimento humano (IDH) (Austrália, Nova Zelândia, América do norte e grande parte da Europa), se comparado aos países com IDH mais baixo. Em relação à mortalidade, as taxas não apresentam variação importante, embora sejam elevadas em certos países do norte da África e na região central da Ásia ocidental (FERLAY et al., 2013; MIRANDA-FILHO et al., 2018).

A maioria dos casos de leucemia ocorre em adultos idosos, sendo mais da metade em pacientes com 65 anos ou mais. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da doença estão a exposição à radiação ionizante, à quimioterapia e ocupacional ao benzeno (RODRIGUEZ-ABREU et al., 2007; HOWLADER et al., 2017).

Baseado no tempo para desenvolvimento de sintomas e na linhagem celular acometida, a leucemia é dividida em grupos. Uma primeira divisão diz respeito ao tempo de desenvolvimento: aguda (aumento rápido de células imaturas

no sangue- os blastos-, o que impede a produção de células saudáveis) ou crônica (aumento excessivo de células maduras anormais, e que leva meses ou anos para manifestar sintomas). Uma segunda grande divisão das leucemias diz respeito ao tipo celular afetado pelas desordens: mielóide ou linfóide. Assim, as leucemias são usualmente divididas em quatro categorias maiores, com manifestações clínicas e prognósticos próprios: Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Leucemia Mielóide Crônica (LMC) e Leucemia Linfócítica Crônica (LLC) (ORFAO et al., 1999).

Os métodos genômicos de identificação da alteração genética da célula tumoral permitiram uma melhor acurácia diagnóstica do subtipo da leucemia, o que culminou com a individualização da terapêutica e uma otimização do prognóstico.

1.1.1. Leucemia mielóide aguda (LMA)

A LMA é a mais comum das leucemias segundo a maioria das estatísticas, aumentando a sua incidência progressivamente com a idade (idade média de 60-65 anos), sendo mais frequente em homens, em relação a mulheres. Dados do EUROCARE-5 também demonstram ser a LMA a neoplasia mielóide mais comum, com taxas que variam de 29.7% no Reino Unido a 57.5% no norte da Europa (SANT et al., 2014).

É considerada primária (quando ocorre em indivíduo previamente hígido) ou secundária (quando ocorre após outra doença hematológica, tal como SMD ou LMC). Entre os sintomas mais comuns estão fadiga, perda ponderal, sangramentos e infecções. O diagnóstico é em geral suspeitado através do hemograma comum, com leucocitose às custas de blastos. O diagnóstico de certeza é estabelecido através do aspirado e biópsia da medula óssea com presença de valores ≥ 20% de blastos (conforme os critérios da OMS) ou ≥ 30% de blastos (conforme critérios da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) (HOFFBRAND et al., 2018).

Além da análise citoquímica, o material biopsiado é submetido à imunofenotipagem e análise citogenética para se detectar alterações cromossomiais que classificam a LMA em subtipos. Apartir desta classificação, tanto o tratamento direcionado é instituído, como o prognóstico estabelecido. Alguns fatores

considerados de mau prognóstico são: idade > 60 anos, mielodisplasia prévia e subtipos “da ponta” (M0, M1, M6 e M7), CD34+, MDR-1 (HOFFBRAND et al., 2018).

O tratamento da LMA pode ser considerado modelo para tratamento das demais doenças hematológicas e é fundamentado em três pilares: cuidados, tratamento de suporte e tratamento específico contra a doença de base.

Conforme diretrizes da IDSA e Centers for Disease Control e Prevention (CDC) e American Society of Blood and Marrow Tranplantation (ASBMT), dependendo do estado clínico do paciente leucêmico e do grau da neutropenia, cuidados médicos e de enfermagem mais ou menos rigorosos devem ser instituídos, entre eles: ingesta de alimentos cozidos, lavagem rigorosa das mãos e evitar procedimentos invasivos como sondagens, enemas e toque retal.

O tratamento de suporte consiste no manejo das complicações associadas à doença e/ou controle dos pára-efeitos relacionados à terapêutica, entre eles: hidratação, antibioticoterapia, transfusões, fatores de crescimento hematopéticos etc.

Por fim, o tratamento deve ser direcionado contra o subtipo da LMA. Entre as opções terapêuticas estão a quimioterapia específica acrescida ou não do TCTH ou terapia alvo molecular.

1.1.1.1. Quimioterapia

De uma maneira geral, o tratamento quimioterápico da LMA é baseado na indução da remissão seguido da consolidação da remissão ou condicionamento.

O tratamento deve ser suficientemente agressivo para alcançar remissão completa (RC), já que a remissão parcial não oferece nenhum benefício substancial de sobrevida (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014). Aproximadamente, 60% a 70% dos adultos podem atingir o status de remissão completa após a terapia de indução apropriada. Nos pacientes maiores que 60 anos, as taxas de remissão completa e o tempo de duração da remissão tendem a ser menores, em função das comorbidades associadas, que limitam a agressividade da quimioterapia de indução. Além da idade, o envolvimento do SNC, a presença de infecção sistêmica no diagnóstico, a contagem muito elevada de glóbulos brancos (>100.000/mm3), história prévia de doença hematológica, a expressão do antígeno CD34 na

imunohistoquímica e a identificação da mutação genética FLT3 / ITD são fatores considerados de mau prognóstico (MYINT et al., 1992; KOTTARIDIS et al., 2001, HOFFMAN et al., 2017).

Durante a terapia de indução existe um risco aumentado de complicações, tais como: infecções (particularmente por bacilos gram negativos e fungos) e sangramentos (FREIFELD et al., 2010).

A opção pela consolidação da remissão com quimioterapia intensiva ou o condicionamento para TCTH alogênico é determinada pela classificação de risco que é estabelecida com base nas características clínicas da doença, análise citogenética e molecular. Assim, as LMAs são classificadas como: baixo risco, risco intermediário ou alto risco (HOFFMAN et al., 2017).

Os pacientes de baixo risco apresentam uma sobrevida livre de doença de aproximadamente 60%, não se beneficiando do transplante devido ao risco desse procedimento superar os benefícios. Esses pacientes não são considerados candidatos ao TCTH alogênico em 1ª RC (ROWE et al., 2009).

Os pacientes de Risco Intermediário, que compreendem 45-70% dos casos de LMA, possuem a indicação TCTH discutível. Na prática, pacientes jovens, de risco intermediário, quando possuem doadores aparentados disponíveis, acabam sendo submetidos a transplante para minimizar os riscos de recaída (GUPTA et al., 2010).

Os pacientes de alto risco ou recaídos tem indicação precisa de TCTH alogênico, tanto aparentado quanto não relacionado, apresentando uma sobrevida livre de doença superior quando submetidos a TCTH alogênico, se comparado a terapia de consolidação com quimioterapia (ROWE et al., 2009).

O condicionamento consiste na aplicação das drogas quimioterápicas para causar remissão da neoplasia existente e permitir a aceitação da nova medula óssea através do TCTH. Durante todo este processo, o paciente pode experimentar um longo período de aplasia medular (pancitopenia grave), com duração de 14 a 45 dias em média, até que ocorra a “pega” ou enxertia da nova medula. Isso ocorre quando os leucócitos iniciam sua elevação e atingem contagens superiores a 1000 células/mm3 em sangue periférico (MENDES et al., 2012).

Como a toxicidade da quimioterapia de condicionamento é considerável, protocolos menos intensivos têm sido desenvolvidos para beneficiar pacientes com idade maior que 60 anos (PETERSEN et al., 2007).

1.1.1.2. Transplantes de células tronco hematopoéticas (TCTH)

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) consiste em um procedimento onde células progenitoras, capazes de reconstituir a função da medula óssea, são infundidas no paciente. Os três tipos de transplantes existentes são classificados com base no tipo de doador: autólogo (quando as células tronco são provenientes do próprio paciente), alogênico (quando as células tronco são provenientes de outro indivíduo), e transplante de células tronco do sangue do cordão umbilical (SALAZAR et al.,1999; COPELAN et al., 2006).

Há importantes diferenças entre os transplantes alogênico e autólogo em termos de imunodepressão. No transplante alogênico, as células progenitoras do doador, são imunologicamente competentes, ao passo que as células do paciente infundidas no transplante autólogo carregam a imunodepressão da doença de base. Já a “pega” do enxerto costuma ser mais rápida no TCTH autólogo em comparação com o TCTH alogênico, com conseqüente duração menor da neutropenia no primeiro. Em termos de complicações, no TCTH alogênico ocorre mais comumente rejeição do enxerto e no TCTH autólogo ocorre mais retardo ou falha na enxertia. Uma particularidade do TCTH alogênico é a necessidade de administração precoce de drogas imunossupressoras para prevenção ou tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro, o que aumenta o risco de infecções, especialmente as decorrentes da supressão da imunidade celular (NUCCI et al., 2004).

O TCTH autólogo promove um efeito antileucêmico mais pontente que a quimioterapia, com menores taxas de recaída (58% *versus* 70%) e melhor sobrevida livre de recaída em 5 anos (38% *versus* 29%), apesar de aparentemente não melhorar sobrevida global (ZUCKERMAN et al., 2014). Já, o TCTH alogênico é um procedimento potencialmente curativo, pois promove o efeito antileucêmico através da reação enxerto contra o hospedeiro, no entanto possui uma morbimortalidade elevada. Com o TCTH alogênico o risco de recaída chega no máximo a 50% em pacientes de alto risco (com quimioterapia isolada este risco chega a 90%), e a mortalidade relacionada ao transplante varia entre 10-15% em pacientes de baixo risco e até 40%, em pacientes de mais alto risco (APPELBAUM et al., 2009; ROWE et al., 2009). Além disso, após a infusão do TCTH alogênico a medula óssea de um transplantado fica em aplasia por um período aproximado de 2 a 3 semanas. Nesse

período, são maiores os riscos de ocorrer infecções e sangramentos (APPELBAUM et al., 2009).

1.1.1.3. Leucemia linfóide aguda (LLA)

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é incomum em pacientes adultos (representa apenas 15% dos casos de leucemia), mas é típica da infância, sendo o tipo de câncer mais comum em crianças (30-35% dos cânceres em crianças) (RODRIGUEZ-ABREU et al., 2007). Ocorre através da proliferação de linfoblastos com infiltração da medula óssea, sangue e outros órgãos com estas células. Tal infiltração prejudica o desenvolvimento normal das células sanguíneas, o que favorece a pancitopenia e suas complicações associadas: sangramentos e infecções.

Entre os principais sinais e sintomas, estão: síndrome anêmica, febre, sangramentos e perda ponderal. A dor óssea é frequente, podendo ser o sintoma inicial. Adenomegalia, esplenomegalia, acometimento do testículo e sistema nervoso central (SNC) são comuns. O diagnóstico é firmado da mesma forma que na LMA e o diagnóstico diferencial ocorre através da morfologia, citoquímica, imunofenotipagem e citogenética (HOFFMAN et al., 2017, HOFFBRAND et al., 2018).

1.1.1.4. Leucemia mielóide crônica (LMC)

A LMC é uma doença mieloproliferativa com expansão clonal de células tronco hematopoéticas neoplásicas que sofreram translocação entre o cromossomo 9 e 22 (cromossomo Philadelphia), com evolução natural para LMA. Possui uma incidência anual de 2 casos para cada 100.000 habitantes, com idade média de ocorrência de 50 anos (RODRIGUEZ-ABREU et al., 2007; FERLAY et al., 2013).

Entre as principais manifestações clínicas estão: anemia, esplenomegalia, dor abdominal no quadrante superior esquerdo e dor óssea. Infecções não são comuns, já que os neutrófilos circulantes são funcionantes. O diagnóstico ocorre através da análise do sangue periférico onde nota-se intensa reação leucemóide e é

através do cariótipo das células aspiradas que identifica-se o cromossomo Philadelphia - t(9;22) (HOFFMAN et al., 2017).

O tratamento de controle da doença é realizado com drogas imunomoduladoras como o Mesilato de Imatinibe (Gleevec®) ou drogas associadas como o Dasatinibe e Nilotinibe, objetivando a remissão citogenética. Na ausência de resposta, o único tratamento considerado curativo envolve o TCTH alogênico HLA compatível (HOFFMAN et al., 2017).

1.1.1.5. Leucemia linfóide crônica (LLC)

No caso da LLC o clone neoplásico é um linfócito B maduro, mas que ainda não se diferenciou em plasmócito, ou seja, ainda não produz anticorpos. O acúmulo destes linfócitos imaturos passa para o sangue periférico e infiltra linfonodos, baço e fígado. É duas vezes mais frequente que a LMC e ocorre quase sempre em idosos maiores que 60 anos (RODRIGUEZ-ABREU et al., 2007).

Entre as principais manifestações clínicas estão: linfoadenopatia cervical, astenia, febre, sudorese noturna e perda ponderal. Infecções são comuns.

O diagnóstico é realizado através da análise do sangue periférico que demonstra linfocitose>4.000/mm3 e o aspirado demonstra células B que expressam o antígeno CD5 (HOFFMAN et al., 2017).

O tratamento consiste em quimioterapia apenas para pacientes sintomáticos ou nos estágios avançados da doença (HOFFMAN et al., 2017).

1.1.2. Sindrome mielodisplásica (SMD)

A SMD engloba um grupo heterogêneo de doenças que possuem em comum um clone defeituoso de células hematopoéticas, causando uma maturação defeituosa. Este bloqueio de maturação leva a um achado curioso: citopenias com medula óssea vermelha (MOV) hipercelular.

A incidência aumenta com idade, sendo estimada em 4 novos casos/ano para cada 100.000 habitantes. A maioria ocorre em idosos (RODRIGUEZ-ABREU et al., 2007).

O quadro clínico é semelhante ao das leucemias agudas, no entanto menos exuberante. O diagnóstico é realizado através da biópsia da MOV com presença e sideroblastos em anel e o percentual de blastos na MOV <20% pela OMS e < 30% pela FAB. Possui potencial de evolução para LMA, podendo ser considerada uma condição “pré-leucêmica” (HOFFMANN et al., 2017).

O tratamento é em geral de suporte e, em casos bem selecionados- pacientes de até 60 anos, HLA compatível e sem indicadores de prognóstico desfavorável-, pode-se tentar o TCTH alogênico (HOFFMANN et al., 2017).

1.1.3. Linfomas

Os linfomas malignos constituem um grupo heterogêno de neoplasias hematológicas originados da mutação em células do sistema imune: linfócitos B ou T/Natural Killer (NK). Os linfócitos B e T são produzidos na medula óssea, sendo que o B, ao ser liberado, migra imediatamente para os linfonodos, ao passo que o T é liberado como pré-T e migra para o timo, sendo após transformado em linfócito T.

Cada linfócito B possui milhares de imunoglobulinas IgM e IgG inseridas na sua membrana. Quando uma dessas imunoglobulinas se liga a um antígeno a célula é ativida, sofre mitose e se transforma em célula B de memória e plasmócito (responsável por produzir anticorpos). Os anticorpos liberados na circulação são os responsáveis pela imunidade humoral, sendo o primeiro tipo de anticorpo produzido o IgM. Já os linfócitos T produzidos na medula óssea e amadurecidos no timo reconhecem os antígenos através das células apresentadoras de antígenos (macrófagos e células dendríticas) e atacam diretamente os microorganismos estranhos, sendo responsáveis pela imunidade célular. Na comparação entre células B e T, o sistema imune humoral corresponderia a atiradores de elite, posicionados a distância do inimigo, e o sistema imune celular corresponderia aos soldados, responsáveis pelo contato direto com o invasor (HOFFBRAND et al, 2018).

1.1.3.1. Linfoma de Hodgkin (LH)

O Linfoma de Hodgkin (LH) surge quando um linfócito (mais frequentemente do tipo B) se transforma em uma célula capaz de crescer descontroladamente e disseminar-se. Entre os sintomas mais comuns estão as adenomegalias (principalmente das cadeias cervical e supraclavicular), prurido e sintomas B (febre, perda de peso> 10% e sudorese noturna). O diagnóstico é realizado através da bióspia excisional do linfonodo aumentado de volume, associado a técnicas como imunofenotipagem e citogenética. Os LH em geral possuem um bom prognóstico e são classificados da seguinte forma:

- Clássico (subdividido em esclerose nodular, celularidade mista, rico em linfócitos e depleção linfocitária);
- Predomínio linfocitário.

O prognóstico dos LH será mais influenciado pelo estadiamentodo, que pelo subtipo histológico. Entre os exames está indicada a biópsia de MOV em todos pacientes com doença estágio III e IV ou presença de sintomas B, além de exames de imagem do tórax e abdome.

1.1.3.2. Linfoma não Hodgkin (LNH)

A maioria dos Linfomas Não Hodgkin (LNH) também surge do crescimento desordenado das células B (cerca de 80-85% do total). Há sobreposição diagnóstica entre leucemia e LNH, porque ambos envolvem proliferação dos linfócitos ou de seus precursores. A diferenciação pode ser difícil, mas, em geral, os pacientes com envolvimento linfonodal mais extenso (em especial mediastinal), menos células anormais circulantes e menos formas blásticas na medula (inferior a 20 ou 25%) são considerados como portadores de linfoma. Em relação aos sintomas, a apresentação inicial dos LNH pode ser semelhante a dos LH, mas a medida que a doença avança, os LNH cursam mais frequentemente com sintomas extranodais, como por exemplo: invasão dos SNC, pele e ossos; compressão gastrointestinal e ureteral e síndrome da veia cava superior. O diagnóstico segue os moldes do LH e a classificação é particularmente importante, pois orienta o prognóstico dos mais de 20 subtipos histológicos da doença.

Existem vários sistemas de classificação e prognóstico validados, entre os mais usados está a classificação adotada pela OMS que é chamada de WHO- REAL (Revised European-American Classification of Lymphomas ou Lymphoid Neoplasms) (SWERDLOW et al., 2008).

Resumo da classificação da OMS, WHO-REAL para LNH:

- Linfomas indolentes: possuem bom prognóstico, com sobrevida média de anos, se não tratados. Ex: linfoma linfocítico, linfoma folicular, linfoma MALT, Linfoma da zona marginal;
- Linfomas agressivos: prognóstico intermediário, sobrevida média de meses, se não tratados. Ex: linfoma difuso de grandes células B, linfoma de células do manto;
- Linfomas altamente agressivos: prognóstico péssimo, sobrevida média de semanas, se não tratados. Ex: linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt.

Os LNH são bem mais frequentes que os LH e acometem mais frequentemente homens jovens, em relação a mulheres jovens. O subtipo histológico mais comum é o linfoma difuso de grandes células B e este representa 40% dos casos de LNH. No mundo, foram estimados cerca de 390 mil casos novos (2,7% do total de câncer no mundo) e 200 mil óbitos para o ano de 2012. Enquanto outros tipos de câncer aumentaram 25% nos últimos 25 anos, a incidência NHL aumentou> 80% (RODRIGUEZ-ABREU et al., 2007). Na Europa, dados dos EUROCARE-5, demonstraram ser o LNH a doença maligna hematológica mais comum (40.1% dos casos) (SANT et al., 2014). No Brasil, estimou-se para o ano de 2018, 5.370 casos novos de LNH em homens e 4810 casos novos em mulheres (I.N.C.A., 2018). Entre as etiologias relacionadas a doença estão: uso de agentes imunossupressores como azatioprina e ciclosporina, doenças auto-imunes severas, infecção pelo HIV, infecção pelos vírus H. pylori e Epstein Barr, obesidade, fabricação de borracha, exposição ao benzeno e solventes (HOFFBRAND et al.,2018).

1.1.4. Mieloma múltiplo (MM)

O MM é a principal neoplasia plasmocitária (célula precurssora dos anticorpos), o que acarreta ao organismo do doente afetado níveis elevados de imunoglobulinas circulantes (geralmente existe um pico monoclonal na eletroforese de proteínas séricas).

O acometimento ocorre quase que exclusivamente em idosos (idade média de 60 anos) e ocorre mais comumente em homens negros e é responsável por 10% das neoplasia hematológicas (RODRIGUEZ-ABREU et al., 2007).

As principais manifestações clínicas e achados laboratoriais/imagem são: dor óssea com lesões osteolíticas, anemia, elevação de VHS, insuficiência renal e hipercalcemia.

O MM não possui tratamento curativo, em pacientes selecionados (< 70 anos e em bom estado geral) pode-se tentar o TCTH autólogo, nos demais; poliquimioterapia. Estudo prognóstico para MM estabeleceu a mediana de sobrevida variando entre 62 meses (para pacientes estádio I) e 29 meses (para pacientes estádio III) (GREIPP et al., 2005).

1.1.5. Anemia aplástica (AA)

A AA é uma condição caracterizada pela presença diminuída ou mesmo ausência dos precursores hematopóeticos na MOV, sendo a consequência a pancitopenia. É uma doença rara, com incidência de 2 a 4 casos/ano/milhão de pessoas, frequência semelhante entre os sexos e pico de incidência em adultos jovens e idosos (HOFFBRAND et al., 2018).

O diagnóstico ocorre através da pancitopenia evidenciada no sangue periférico e da biópsia da MOV, que demonstra hipocelularidade acentuada. O tratamento inclui o suporte com transfusões, TCTH alogênico em pacientes < 45 anos (única possibilidade de cura) e terapia imunossupressora com corticoide em pacientes > 45 anos ou sem doador compatível (HOFFMAN et al, 2017).

1.1.6. Esclerose múltipla (EM) e esclerose sistêmica (ES)

A EM é uma doença desmielinizante de etiologia ainda desconhecida, caracterizada por uma reação inflamatória na qual são danificadas as bainhas de mielina que envolvem os axônios dos neurônios cerebrais e medulares.

A ES é uma colagenose, ou seja uma doença caracterizada pela superprodução de colágeno, que causa fibrose dos tecidos e isquemia crônica dos mesmos.

O motivo pelo qual a EM e ES estão descritas em conjunto com doenças essencialmente hematológicas, diz respeito ao fato de, em casos selecionados, o TCTH ser uma opção de tratamento para doenças auto-imunes graves e refratárias. Conforme inúmeras publicações e eventos sobre este tema promovidos por Voltarelli, tal conduta possui base científica e clínica sólidas (VOLTARELLI et al., 2002). As doenças autoimunes mais frequentemente tratadas com TCTH de células tronco são: EM, ES, a artite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico.

1.2. Afeccções abdominais e anorretais

Entre os focos que mais frequentemente causam infecções em pacientes com neutropenia febril estão: pele, sítios de cateteres, biópsias e aspirados de medula óssea, dentário, orofaringe, seios da face, pulmonar, genital, abdominal e região perianal (FREIFELD et al., 2010; MARTINS et al., 2012).

Como os pacientes com neutropenia são incapazes de apresentar uma resposta inflamatória robusta, infecções abdominais e anorretais graves ocorrem com poucos sinais ou sintomas. Nestes pacientes a febre é frequentemente o único sinal de infecção e a condição clínica pode progredir rapidamente para sepse e óbito (FREIFELD et al., 2010; MARTINS et al., 2012). O ponto crítico é reconhecer a condição de neutropenia febril o mais cedo possível, coletar exames e culturais e iniciar a antibioticoterapia de amplo espectro prontamente (HUGHES et al, 2002; FREIFELD et al., 2010).

Os achados do exame físico e de imagem tendem a se tornar mais discretos à medida que o número de neutrófilos diminui. O paciente pode apresentar, por exemplo, um abscesso perianal ou um quadro inflamatório

abdominal, sem que sejam identificados sinais clássicos de peritonite. Da mesma forma, exames de imagem podem não apresentar alterações (BODEY et al., 1966; SICKLES et al., 1975).

Além de coletar uma história clínica detalhada é fundamental a busca por documentar a presença de um foco infeccioso, na tentativa de individualizar a terapêutica de cada paciente, e assim contribuir com um melhor prognóstico no tratamento da condição. Apesar dos esforços, na casuística de Martins (2012) um processo infeccioso foi identificado em apenas 52% dos pacientes com neutropenia febril. Já, em revisão publicada por Klastersky (2011), uma infecção clinicamente documentada ocorreu em 20-30% dos indivíduos com NF (KLASTERSKY, 2011, MARTINS et al., 2012).

A real incidência das infecções abdominais e anorretais como causa da descompensação clínica dos pacientes neutropênicos febris não é clara. Revisão sistemática publicada por Gorschlüter et al., (2005) sugeriu uma incidência de Enterocolite Neutropênica (EN) de 5,6% em adultos hospitalizados com malignidades hematológicas (GORSCHIÜTER et al., 2005). Já Salazar et al., (1999) descreveu a incidência nesta mesma população variando entre 0,8 a 26% (SALAZAR et al., 1999). Em relação aos quadros perianais, Barnes et al., (1984) demonstrou uma incidência de 7,9% de infecções perianais em pacientes neutropênicos febris e Grewal et al., (1994) sugeriu incidência que varia de 2-32% em pacientes oncológicos (BARNES et al., 1984; GREWAL et al., 1994).

Tanto as doenças hematológicas, como a poliquimioterapia e os transplantes são condições que afetam a mielopoiese e consequentemente a renovação adequada da mucosa do trato gastrointestinal (TGI). Ambas condições predispõe o paciente a uma inflamação persistente da mucosa chamada de mucosite. Os sintomas da mucosite dependem da gravidade do quadro e podem variar desde diarréia, náuseas, vômitos, até disfagia grave, que incapacita a alimentação devido à necrose superficial da mucosa. A mucosite torna o paciente vulnerável a infecções invasivas causadas pela translocação bacteriana, em geral de enterobactérias, através da superfície da mucosa intestinal fragilizada (VAN VLIET et al., 2010). Tal combinação de fatores facilita o surgimento de manifestações colorretais potencialmente muito graves, tais como a EN e as afecções anorretais (AKSOY et al., 2007; VAN VLIET et al., 2010; MENDES et al., 2012).

1.2.1. Enterocolite neutropênica (EN)

Tiflite, síndrome ileocecal ou enterocolite neutropênica (EN) são denominações que se referem ao quadro clínico compatível com a inflamação em graus variados de gravidade do íleo terminal e cólon. Esta condição afeta tipicamente a região ileocecal e é diagnosticada quase que exclusivamente em pacientes neutropênicos (DWORKIN et al., 1981).

A enterocolite foi definida por Badgwell et al., (2008) como a afecção abdominal mais comum em pacientes com neutropenia febril, podendo afetar até 50% dos pacientes após quimioterapia (BADGWELL et al., 2008). Em adultos hospitalizados para tratamento de doenças malignas hematológicas e tumores sólidos, Gorschlüter et al, (2005) e Salazar et al, (1999), em revisões da literatura sobre o tema indicaram respectivamente a incidência de EN de 5,3% e entre 0,8% e 26% dos pacientes. (SALAZAR, 1999; GORSCHLÜTER et al., 2005).

Mesmo a patogênese da EN não sendo totalmente compreendida, sabe-se que sua ocorrência envolve uma combinação de fatores que incluem: injúria da mucosa, drogas citotóxicas, neutropenia severa e o debilitado sistema de defesa do paciente. A infecção causa isquemia e eventualmente necrose das camadas da parede do intestino (URBAN et al., 1999).

O ceco é a região mais afetada e o processo frequentemente se estende para o cólon ascendente ou íleo terminal. A predileção pelo ceco é relatada pela sua capacidade maior de distensão e sua vascularização diminuída, se comparado ao restante do cólon (KATZ et al., 1990; RODRIGUES et al., 2017). Hemoculturas são positivas em 18-44% dos casos e contribuem para guiar a terapia (GOMEZ et al., 1998).

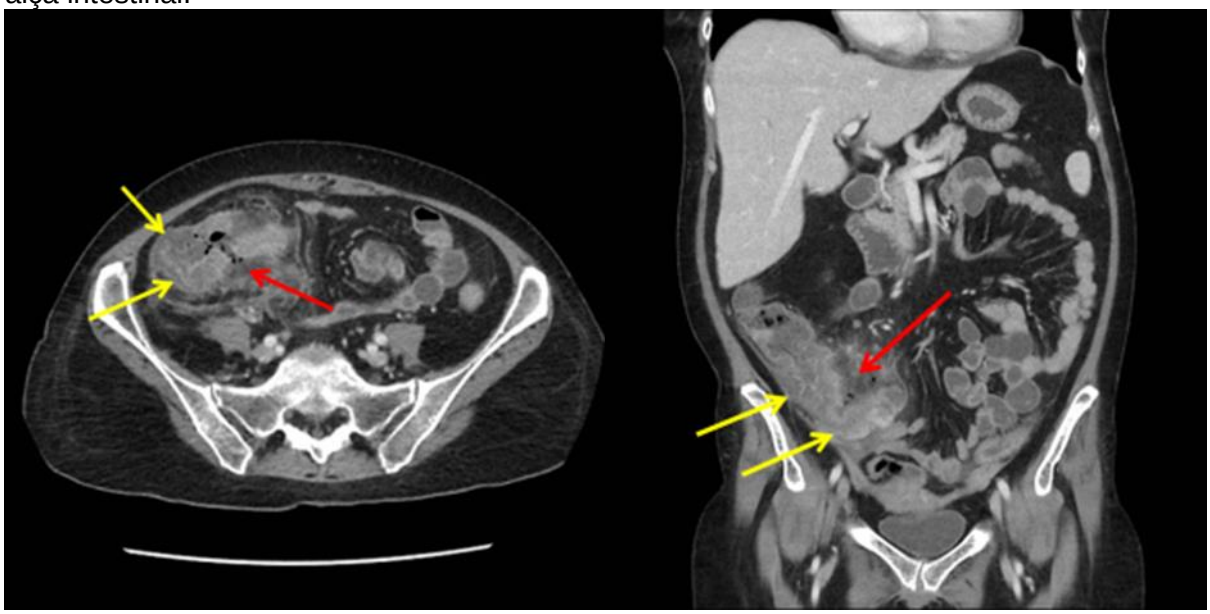
Entre as manifestações clínicas da EN normalmente estão presentes febre, diarréia e dor abdominal (usualmente em quadrante inferior direito) (AKSOY et al., 2007). Outros sintomas podem estar associados, tais como: distensão abdominal, náuseas, vômitos, melena e enterorragia (KATZ et al.,1990; WADE et al., 1992). Sinal de irritação peritoneal ou choque sugerem a possibilidade de perfuração da parede do intestino (SICKLES et al., 1975; DE BRITO et al., 1998).

O diagnóstico em geral é realizado através de história clínica compatível, aliado a uma tomografia de abdome com contraste. Estudo de Kirkpatrick et al (2003) correlacionou a imaginologia da tomografia computadorizada (TC) com a

histopatologia e as informações clínicas. Neste estudo, a EN foi limitada ao ceco em 28% dos casos e em até 75% das casos ocorreu uma participação mais extensa do cólon. Em 66% das amostras, o delgado também esteve envolvido (KIRKPATRICK et al., 2003).

Habitualmente a TC descreve achados como: distensão do lúmen do cólon, edema da parede do ceco, infiltração do mesocólon ou mesentério do íleo terminal, pneumatose intestinal, perfuração localizada, perfuração livre na cavidade e abscesso. Além disso, através da TC de abdome é possível sugerir ou descartar outras condições que possuem sinais e sintomas semelhantes a EN, tais como apendicite aguda, abscesso periapendicular e colite pseudomembranosa (DE BRITO et al., 1998; KIRKPATRICK et al., 2003). Exames como enema opaco e colonoscopia devem ser indicados com parcimônia nestas situações pelo risco de translocação bacteriana e perfuração colônica (DWORKIN et al.,1981).

Figura 3 - Imagens tomográficas (cortes axial e coronal respectivamente) de uma EN complicada, demonstrando nas pontas das setas amarelas marcado espessamento da parede do ceco e íleo terminal, e nas pontas das setas vermelhas, a presença de ar fora de alça intestinal.



Fonte: Imagem de banco de dados da internet, sem direito autoral

O tratamento da EN varia conforme a presença ou não de complicações. Na ausência de complicações, o manejo inclui sonda nasogástrica, hidratação e antibioticoterapia de amplo espectro. Anticolinérgicos, antidiarreicos e opióides devem ser evitados, pois agravam o íleo adinâmico (BADGWELL et al., 2008).

Na presença de peritonite franca, perfuração livre, sangramento gastrointestinal persistente ou deterioração clínica, o manejo cirúrgico em geral está indicado. A conduta adotada, na maioria dos casos, é a colectomia direita, ileostomia terminal e sepultamento do restante do cólon viável (URBAN et al.,1996; BADGWELL et al., 2008; LIOR NESHER et al., 2013).

Nas décadas de 80 e 90, a mortalidade das séries de pacientes com EN variava entre 40-50%, no entanto séries mais atuais demonstram melhora no prognóstico, baseado principalmente no reconhecimento precoce da condição e no tratamento ágil e adequado (WADE et al., 1992; BUYUKASIK et al., 1998; GORSCHLÜTER et al., 2005; AKSOY et al., 2007).

1.2.2. Afecções anorretais

Doenças anorretais podem ser fatais em pacientes neutropênicos febris e são a causa do foco infeccioso em 5-9% dos casos (SHAKED et al., 1986; GREWAL et al., 1994; MORCOS et al., 2013).

As afecções anorretais são divididas principalmente em função da distinta evolução e mortalidade em sépticas (fístulas, abscessos e síndrome de Fournier) e não sépticas (fissuras e doença hemorroidária). As doenças perianais sépticas muitas vezes necessitam de cirurgia e a mortalidade pode chegar a 78% dos casos (MORCOS et al., 2013). Paciente neutropênicos possuem uma apresentação e evolução muito peculiar das afecções perianais sépticas. Geralmente desenvolvem endurações não flutuantes e mal definidas, acompanhadas de dor local e febre. O toque retal ou qualquer outro exame mais invasivo deve ser realizado com cautela, sob risco de estimular ainda mais a translocação bacteriana através da mucosa do TGI já fragilizada (BARNES et al., 1984; GREWAL et al., 1994; BUYUKASIK et al., 1998).

A sintomatologia frustra associada à crença do desenvolvimento de sepse secundária a procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, pode influenciar que os pacientes imunocomprometidos evoluam a óbito em curto espaço de tempo. Estudo sobre o tema concluiu que a mortalidade em pacientes com leucemia aguda e doença anorretal varia entre 45-78% e que esta condição deve necessariamente ser tratada em ambiente hospitalar (BARNES et al., 1994; GREWAL et al., 1994). Em

uma coorte com 100 pacientes com infecção perianal e neutropenia, mais de 90% dos pacientes apresentava dor (sintoma que habitualmente antecedia em 2-3 dias os demais sintomas), 30% apresentava abaulamento e 25% apresentava secreção. Além disso, os sintomas frequentemente iniciavam no momento do nadir da contagem de neutrófilos, o que usualmente ocorre entre o 7-14 dias após a quimioterapia citotóxica (BADGWELL et al., 2009).

Estudo retrospectivo realizado no Memorial Solan-Ketterin Cancer Center avaliou o espectro, a apresentação clínica, o manejo e o desfecho da doença anorretal em pacientes leucêmicos com neutropenia. Neste estudo, 5,8 % dos pacientes hospitalizados com leucemia apresentaram doença anorretal sintomática. Entre as afecções anorretais, o abscesso perianal foi a condição mais prevalente, seguido da fissura anorretal, doença hemorroidária e fístula anorretal (GREWAL et al., 1994). Quando comparado o manejo clinico *versus* o cirúrgico, o mesmo estudo não encontrou diferença estatística a favor de uma conduta ou de outra (P> 0,05). Neste caso o autor recomenda drenagem dos abscessos perianais, mesmo em pacientes neutropênicos severos, por ser uma conduta padrão e não ter sido significativa a diferença na mortalidade entre os pacientes manejados clinicamente e os operados (GREWAL et al., 1994; ABCARIAN et al., 2011). No entanto, alguns autores consideram que a literatura a respeito do tema não é clara em demonstrar quais as afecções que se beneficiam do manejo cirúrgico e tampouco qual o melhor momento para indicar o procedimento cirúrgico (BADGWELL et al., 2009; SULLIVAN et al., 2015). Os autores de uma das referências sugere inclusive que os pacientes operados apresentam uma evolução pior, em relação àqueles manejados conservadoramente (SHAKED et al., 1986).

Figura 4 - Necrose hemorroidária circunferencial em paciente com anemia aplástica, que foi submetido a hemorroidectomia whitehead

Fonte: Arquivo pessoal da autora

Da mesma forma que ocorre com outras infecções oportunistas que acometem o paciente neutropênico, é possível identificar uma estreita correlação entre o número de granulócitos circulantes e a incidência de infecções anorretais. Estudo sobre o tema demonstrou incidência de 7,3% de infecções perianais em pacientes com leucemia aguda, contra 0,92% em pacientes com leucemia crônica (BUYUKASIK et al., 1998).

Com alguma frequência na prática clínica diária, os coloproctologistas são chamados para avaliar pacientes neutropênicos febris com foco coloretal. A sintomatologia pouco exuberante, associada a um exame físico restrito e as poucas referências na literatura a respeito do tema, foram as razões que motivaram a desenvolvimento deste estudo.

2 OBJETIVOS

2.1. Análise da casuística

Descrever, estratificar e comparar com a literatura a casuística de pacientes neutropênicos febris com foco abdominal ou anorretal identificado.

2.2. Risco absoluto, risco relativo e análise estatística

Estudar o risco absoluto e relativo de mortalidade de algumas variáveis associadas com a condição

2.3. Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes neutropênicos febris

Desenvolver escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes neutropênicos febris com o objetivo de prever mortalidade durante a internação hospitalar neste grupo de pacientes.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de série de casos, retrospectivo, acerca de pacientes neutropênicos febris com foco infeccioso abdominal ou anorretal identificado, a partir da revisão dos prontuários médicos de 897 pacientes internados no Hospital de Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) (ANEXO A). Os pacientes foram inicialmente selecionados por constarem em uma relação de pacientes hospitalizados sob a responsabilidade das especialidades médicas da hematologia e TCTH, entre o período de Fevereiro de 2008 e Fevereiro de 2013.

Foram elegíveis para o estudo 74 casos ocorridos em 69 pacientes internados com neutropenia febril associado à afecção abdominal ou anorretal.

3.2. Critérios de inclusão

Foram critérios de inclusão:

- idade maior ou igual a 18 anos;
- presença de febre (temperatura axilar maior ou igual a 38◦ graus Celsius);
- prontuário médico completo contendo informações como: sexo, idade, doença hematológica de base, tratamento vigente da doença hematológica, neutropenia documentada clínica e laboratorialmente tempo de neutropenia, diagnóstico da afecção abdominal ou anorretal, conduta diante da afecção abdominal ou anorretal, resultado da hemocultura, patógeno isolado na hemocultura, tempo de internação hospitalar e desfecho da evolução do caso na internação em estudo.

3.3. Critérios de exclusão

Foram critérios de exclusão:

- idade menor de 18 anos;

- ausência de exames laboratoriais que documentassem a presença, gravidade ou evolução da neutropenia;
- neutropenia febril com base em tumores sólidos;

3.4. Metodologia da análise de dados

3.4.1 Descrição e estratificação da casuística

Com base na avaliação da população do estudo, foi confeccionada uma planilha no MS Excel considerando as variáveis quantitativas e qualitativas.

Entre as variáveis quantitativas estão:

- idade: ≤ 50 anos e > 50 anos;
- tempo de neutropenia: ≤ 7 dias, entre 8-14 dias e ≥15 dias;
- gravidade da neutropenia: leve -1.000 e 501 cel/mm3- moderada - 500 e 101 cel/mm3- severa ≤ 100 cel/mm3.

Entre as variáveis qualitativas estão:

- sexo: masculino e feminino;
- diagnóstico da afecção abdominal ou anorretal: EN (abrangendo as enterocolites, enterites e colites), fissura anal, doença hemorroidária (incluindo o plicoma inflamatório), celulite/abscesso/fístula anorretal, síndrome de Fournier, obstrução intestinal, úlcera e proctalgia sem causa. Estratificação das variáveis em foco abdominal (EN e obstrução intestinal), foco anorretal não séptico (fissura, doença hemorroidária, proctalgia e úlcera) e foco anorretal séptico (abscessos anorretais, celulite, fístula anorretal ou síndrome de Fournier);
- tratamento da condição infecciosa: tratamento clínico de suporte (hidratação, antibioticoterapia de amplo espectro, repouso alimentar, sondas, medidas dietético higiênicas e uso de pomadas) ou tratamento clínico acrescido do tratamento cirúrgico direcionado ao foco infeccioso;
- diagnóstico hematológico de base: LMA, LNH, LLA, MM, LMC, LH, AA, SMD, LLC, EM e ES. Após estratificação das variáveis em grupos de

risco para neutropenia**:** grupo I (MM, ES, EM), grupo II (LH, LLC, LMC fase acelerada), grupo III (AA, SMD, LMC fase blástica), grupo IV (LMA, LLA, LNH);

- tratamento hematológico vigente: quimioterapia (indução, consolidação ou resgate), TCTH nos últimos 30 dias (alogênico ou autólogo) ou outros tratamentos (imunoterapia, transfusões de repetição e talidomida). Estratificação das variáveis em grupos de risco para neutropenia: grupo I (TCHT autólogo e outros tratamentos), grupo II (poliquimioterapia) e grupo III (TCTH alogênico);
- hemocultura: quando a coleta da hemocultura ocorreu, a mesma foi realizada através duas amostras de sangue periférico, retiradas de sítios venosos distintos. Após, foi encaminhada para análise microbiológica e os resultados obtidos foram: não houve crescimento ou houve crescimento. Nos casos em que ocorreu o crescimento de algum germe, os germes foram identificados e relacionados;
- mortalidade durante a internação em estudo.

3.4.2. Risco absoluto, risco relativo de mortalidade na internação e análise estatística

Ao fim dos dados coletados, os mesmos foram submetidos ao cálculo do risco absoluto (RA) e do risco relativo (RR) de mortalidade na internação.

Após calculado o RA e RR de cada variável, os dados foram estratificados conforme a literatura sobre o tema e novamente aplicados os cálculos de medida de efeito (RA e RR).

Quando o cálculo do RR foi menor que 01 (um), considerou-se que aquela variável não apresentava correlação com a mortalidade. Nos casos em que o risco relativo de morte na internação foi maior que 01 (um), considerou-se que a variável poderia estar correlacionada com o desfecho e o intervalo de confiança definiu a significância estatística desta correlação.

A análise estatística foi efetuada através de recursos do pacote estatístico IBM-SPSS 22.0. As variáveis foram descritas através de contagens e percentuais e

comparadas pelo teste do qui-quadrado/ exato de Fischer, sendo admitido como significância estatística valores de p ≤0,05.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética do HCFMRP-USP (ANEXO A), aprovado de acordo com o processo HCRP n◦ 1116/2017 e dispensado por este mesmo comitê do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B).

3.4.3. Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais pacientes neutropênicos febris

Com base na literatura, nos critérios de plausibilidade biológica comum, na experiência clínica dos autores, no cálculo das medidas de efeito e na análise estatística dos dados da amostra, foram selecionados cinco aspectos estratificados como sendo os principais preditores de mortalidade na internação.

As características selecionadas foram: doença hematológica de base, número de neutrófilos circulantes no momento da avaliação inicial do foco infeccioso abdominal/anorretal, tempo de neutropenia, tratamento hematológico vigente e foco infeccioso abdominal/anorretal.

Considerando a progressão da gravidade da condição, foram atribuídos valores numéricos sequenciais e crescentes aos cinco aspectos. A pontuação atribuída a cada um dos cinco aspectos foi somada e o resultado final dividido em grupos. O grupo I possui pontuação entre 5-8 pontos, o grupo II possui pontuação entre 9-12 pontos e o grupo III possui pontuação entre 13 e 16 pontos. Os grupos foram comparados entre si através da análise do RA, RR, teste do qui-quadrado/ exato de Fischer. Foi admitido como significância estatística valores de p ≤0,05. Ao cabo, a categorização do escore de gravidade foi testada quanto ao seu poder discriminatório a partir da regressão logística, área sob a curva Receiver Operating Characteristic (ROC) e a estatística de Hosmer-Lemeshow (HL).

Este processo deu origem a um escore de gravidade que pretende estimar a chance de óbito na internação de pacientes hematológicos neutropênicos febris, com foco abdominal ou anorretal diagnosticado.

Tabela 1- Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes neutropênicos febris.

Variáveis		Pontuação
Doença de base	Grupo I (MM, ES, EM) Grupo II (LH, LLC, LMC fase acelerada) Grupo III (AA, SMD, LMC fase blástica) Grupo IV (LMA, LLA, LNH)	1 2 3 4
Classificação da neutropenia (número de neutrófilos)	Leve- entre 1000 e 501 cel/mm3 Moderada- entre 500 e 101 cel/mm3 Severa- ≤ 100 cel/mm3	1 2 3
Tempo de neutropenia	≤ 7 dias 8-14 dias ≥ 15 dias	1 2 3
Tratamento Hematológico vigente	Grupo I (TCTH autólogo/outros tratamentos) Grupo II (Poliquimioterapia) Grupo III (TCTH alogênico)	1 2 3
Afecção anorretal/abdominal	Foco anorretal não séptico Foco anorretal séptico Foco abdominal	1 2 3

Fonte: elaborado pela autora

Tabela 2 - Categorização do Escore de Gravidade

Grupo	Pontuação no Escore
I	5-8
II	9-12
III	13-16

Fonte: elaborado pela autora

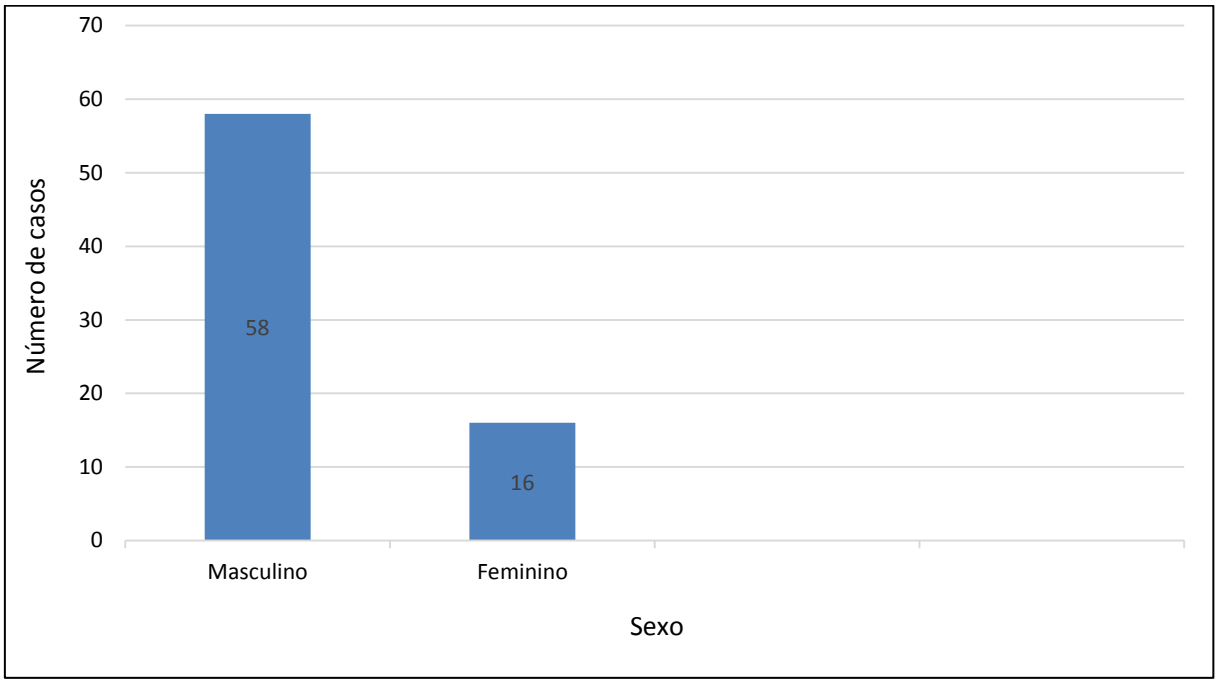
4 RESULTADOS

4.1. Descrição e estratificação da Casuística

4.1.1. Sexo

Dos 74 casos da amostra em estudo, 58 casos eram do sexo masculino (78,37%) e 16 casos eram do sexo feminino. (21,62%).

Gráfico 1 – Distribuição da amostra conforme o sexo



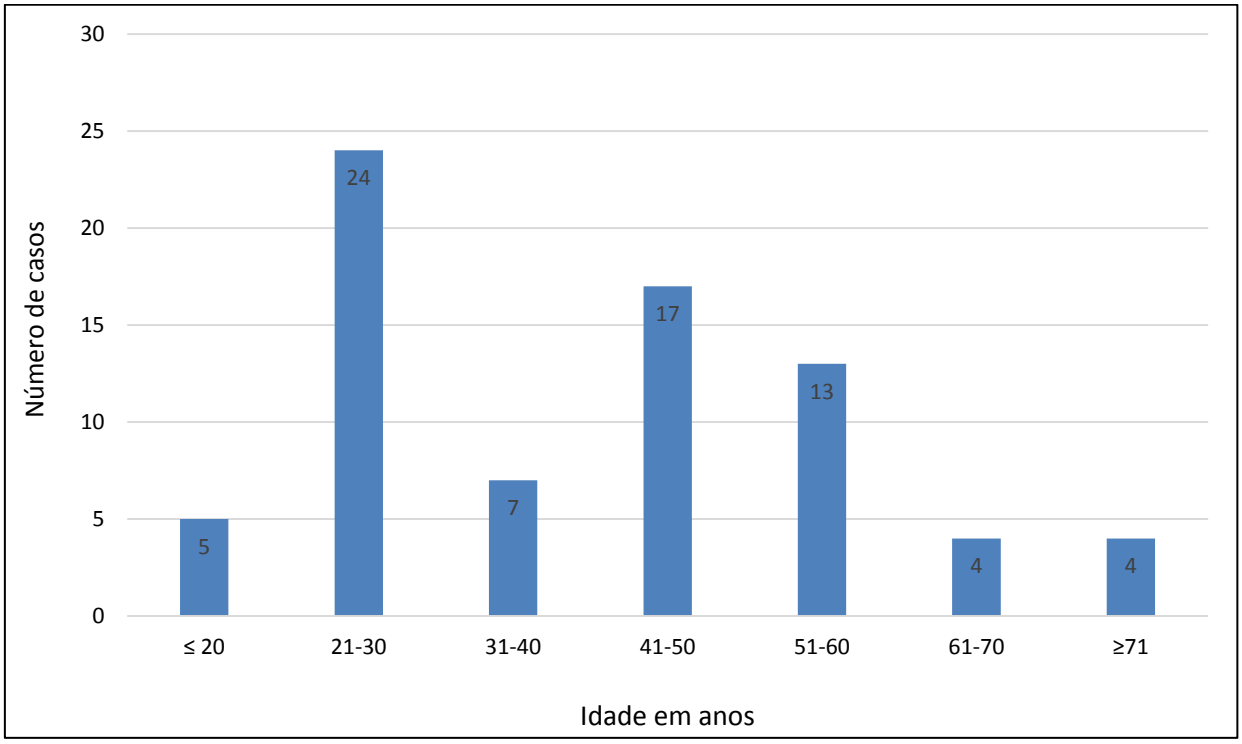
Fonte: Elaborado pela autora

4.1.2. Idade

Em relação aos 74 casos, a idade variou entre 18 e 88 anos, com média de 41 anos, moda de 28 anos e mediana de 42 anos.

O maior contingente de casos está localizado na faixa etária entre os 21 e 30 anos.

Gráfico 2 – Distribuição da amostra conforme a idade

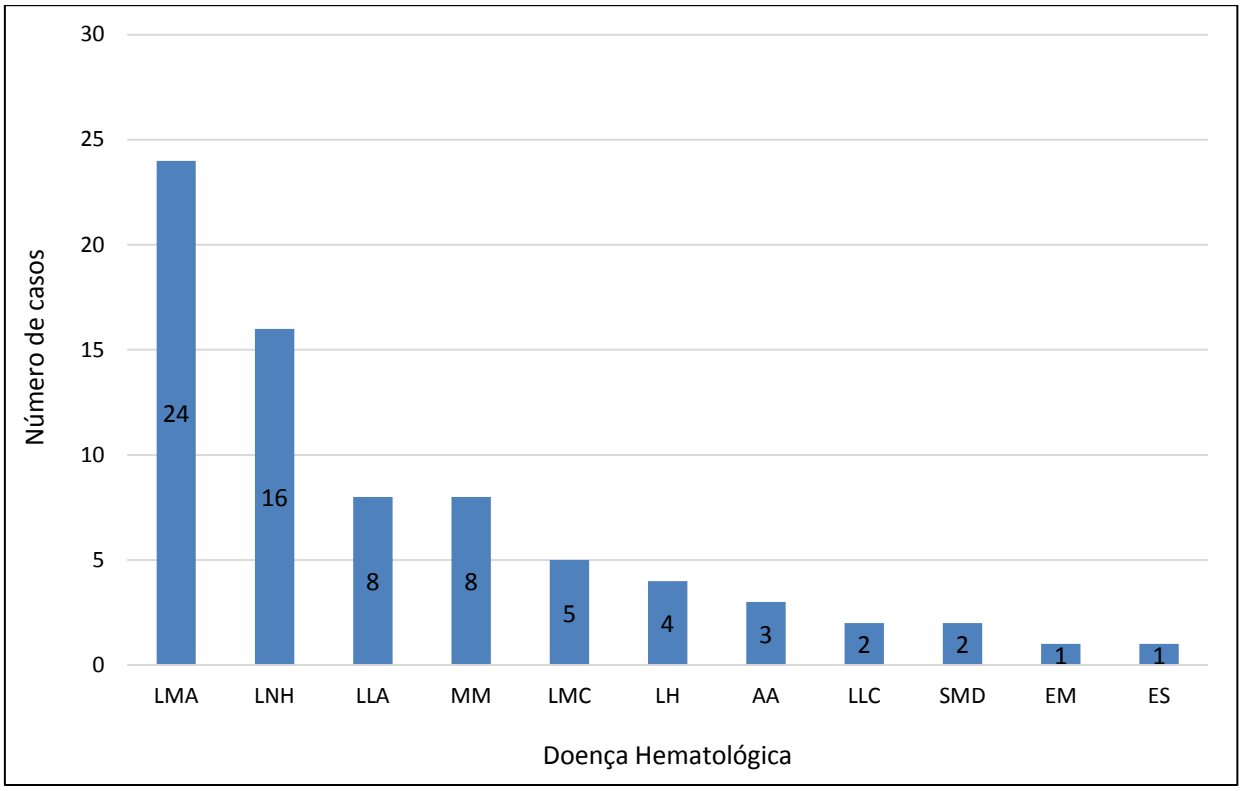


Fonte: Elaborado pela autora

4.1.3. Doença hematológica de base

Entre os 74 casos do estudo, as doenças hematológicas se dividiram da seguinte forma: LMA com 24 casos, LNH com 16 casos, LLA 8 casos, MM 8 casos, LMC com 5 casos, LH com 4 casos, AA com 3 casos, LLC com 2 casos, SMD com 2 casos, EM 1 caso, ES com 1 caso.

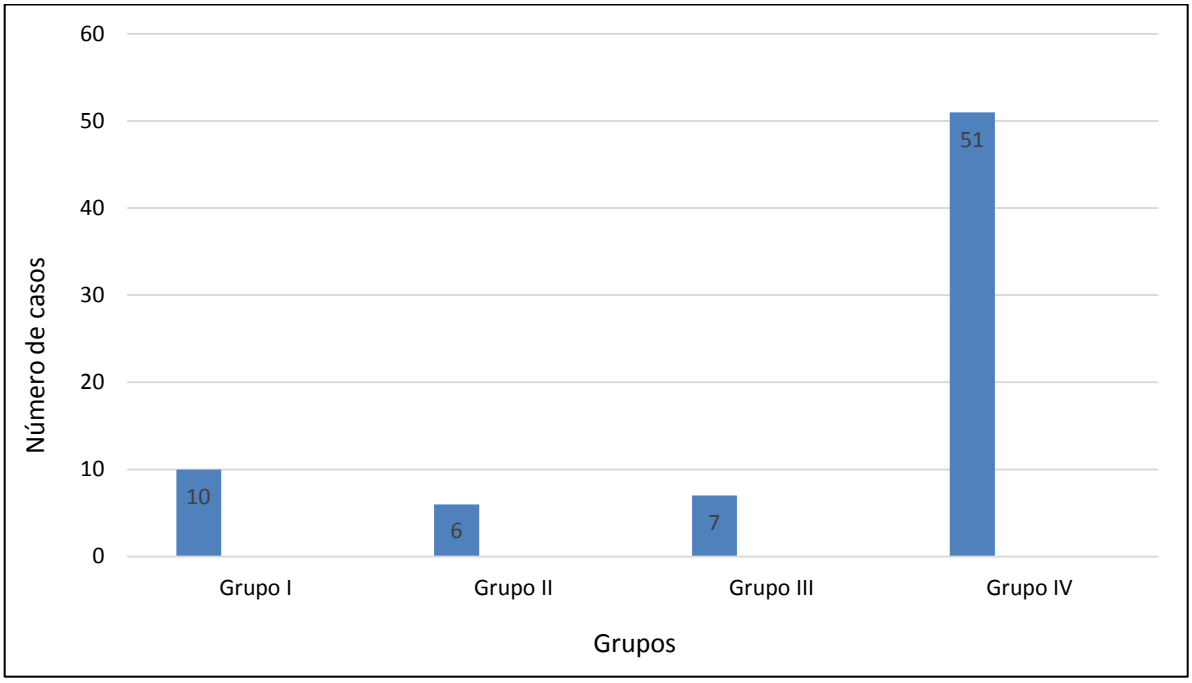
Gráfico 3 – Distribuição da amostra conforme a doença hematológica de base



Fonte: Elaborada pela autora

Quando a amostra foi dividida em grupos de risco para neutropenia, os grupos ficaram assim estratificados: grupo I (composto por portadores de MM, ES, EM) contou com 10 casos, o grupo II (composto por portadores com LH, LLC e LMC fase acelerada) contou com 9 casos, o grupo III (composto por portadores com AA, SMD, LMC fase blástica) contou com 8 casos e o grupo IV (composto por portadores com LMA, LLA, LNH) contou com 47 casos.

Gráfico 4 – Distribuição da amostra conforme a doença hematológica de base- estratificação por grupos de risco

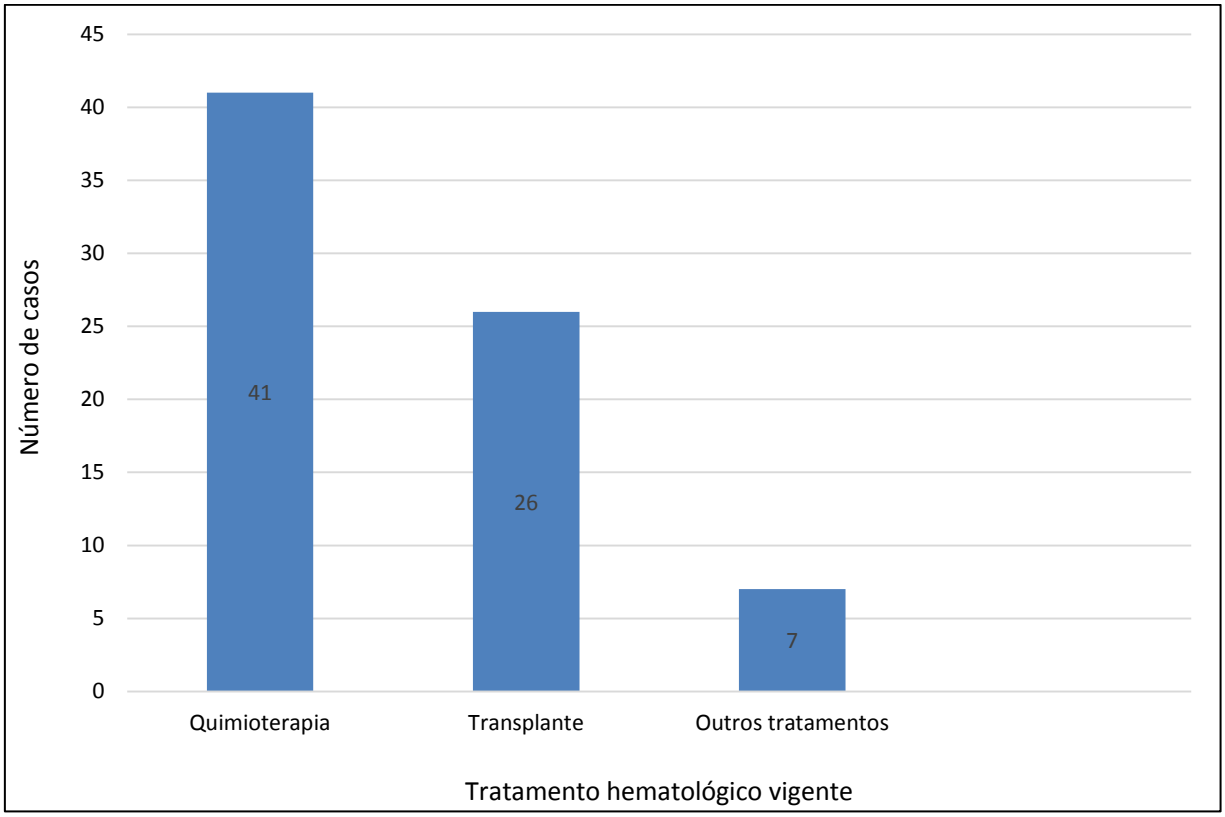


Fonte: Elaborado pela autora

4.1.4. Tratamento hematológico vigente

Com relação a fase de tratamento da doença hematológica, 41 casos (55,4%) estavam em vigência de quimioterapia no momento da avaliação e 26 casos (35,13%) haviam sido submetidos a TCTH há menos de 30 dias (11 casos submetidos a TCTH alogênico e 15 casos a TCTH autólogo). Além disso, computamos 7 casos (9,4%) realizando outros tratamentos que não quimioterapia ou TCTH, tais como uso de imunoterapia, talidomida e transfusões de repetição.

Gráfico 5 – Distribuição da amostra conforme o tratamento hematológico vigente



Fonte: Elaborado pela autora

Considerando os 41 casos de pacientes que realizaram quimioterapia, 7 casos encontravam-se entre o D1 e D7 após quimioterapia, 19 casos encontravam-se entre o dia D8 e D14 após quimioterapia, 8 casos encontravam-se entre o dia D15 e D21 após quimioterapia e 7 casos encontravam-se no período ≥ D22 após o tratamento quimioterápico.

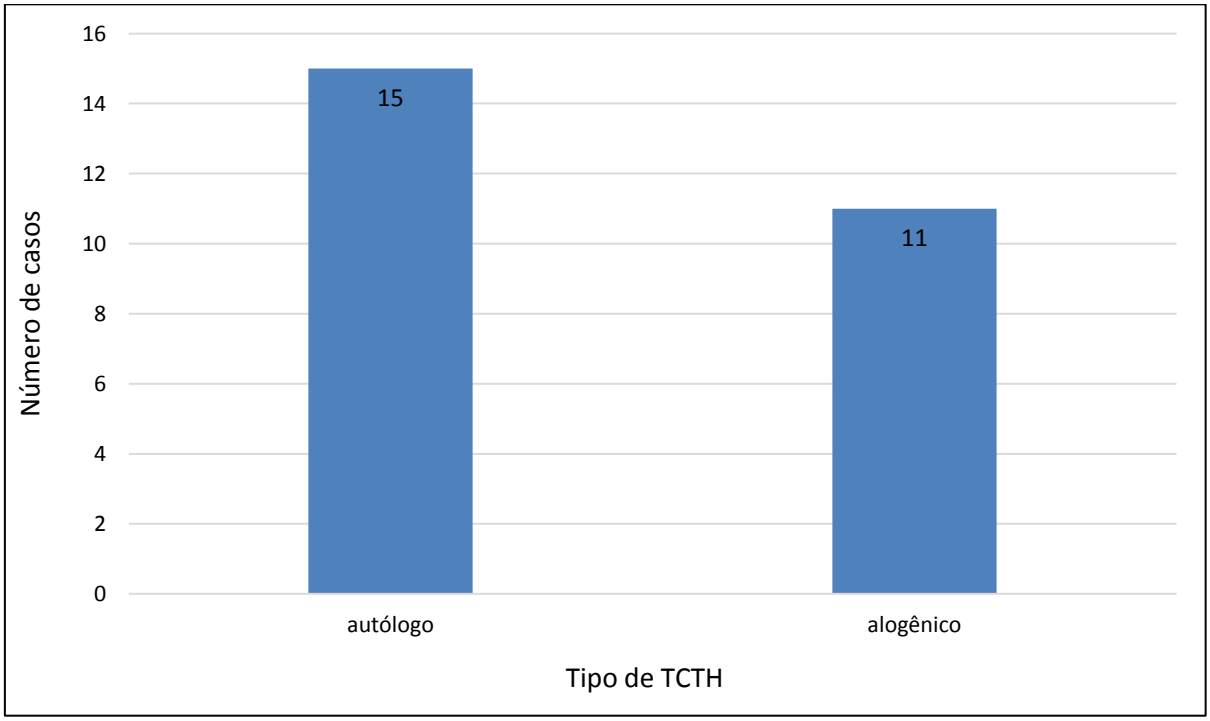
Tabela 3 – Período de tempo após a quimioterapia

Período (dias)	Número de casos
≤ 7 dias	7
8- 14	19
15-21	8
≥ 22	7

Fonte: Elaborado pela autora

Quando considerado apenas àqueles casos submetidos ao TCTH, todos os 26 casos encontravam-se no período até 30 dias após o transplante. Em relação ao tipo de TCTH, 15 casos realizaram TCTH autólogo e 11 casos foram submetidos a TCTH alogênico (6 entre indivíduos aparentados, 2 entre não aparentados, 2 entre indivíduos idênticos aparentados e 1 entre haploidênticos).

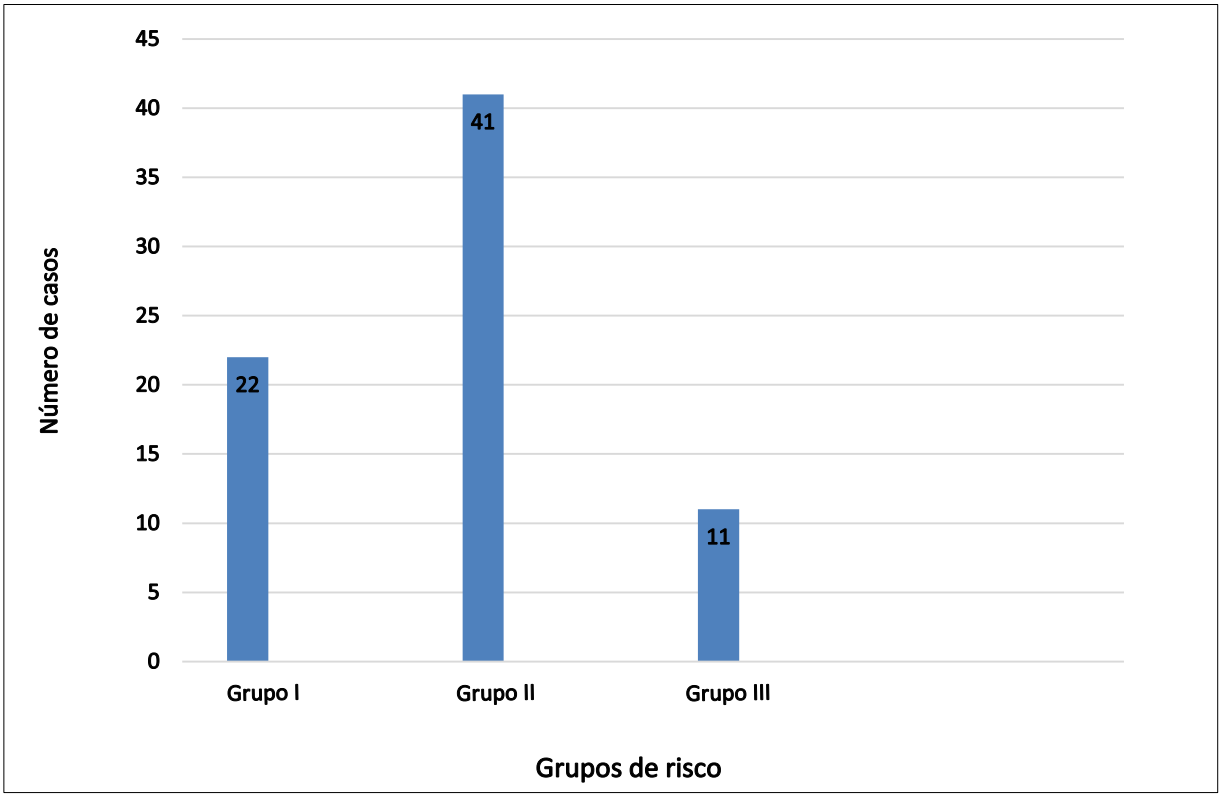
Gráfico 6 – Ditribuição da amostra conforme a modalidade de TCTH



Fonte: Elaborado pela autora

Quando estratificado o tratamento hematológico vigente por grupo de risco de neutropenia, a divisão instituída foi a seguinte: grupo I (aqueles que realizaram TCTH autólogo e outros tratamentos) registrados 22 casos, grupo II (aqueles em vigência de poliquimioterapia) registrados 41 casos e grupo III (submetidos há menos de 30 dias TCTH alogênico) registrados 11 casos.

Gráfico 7 – Distribuição da amostra conforme o tratamento hematológico vigente-estratificação por grupos de risco

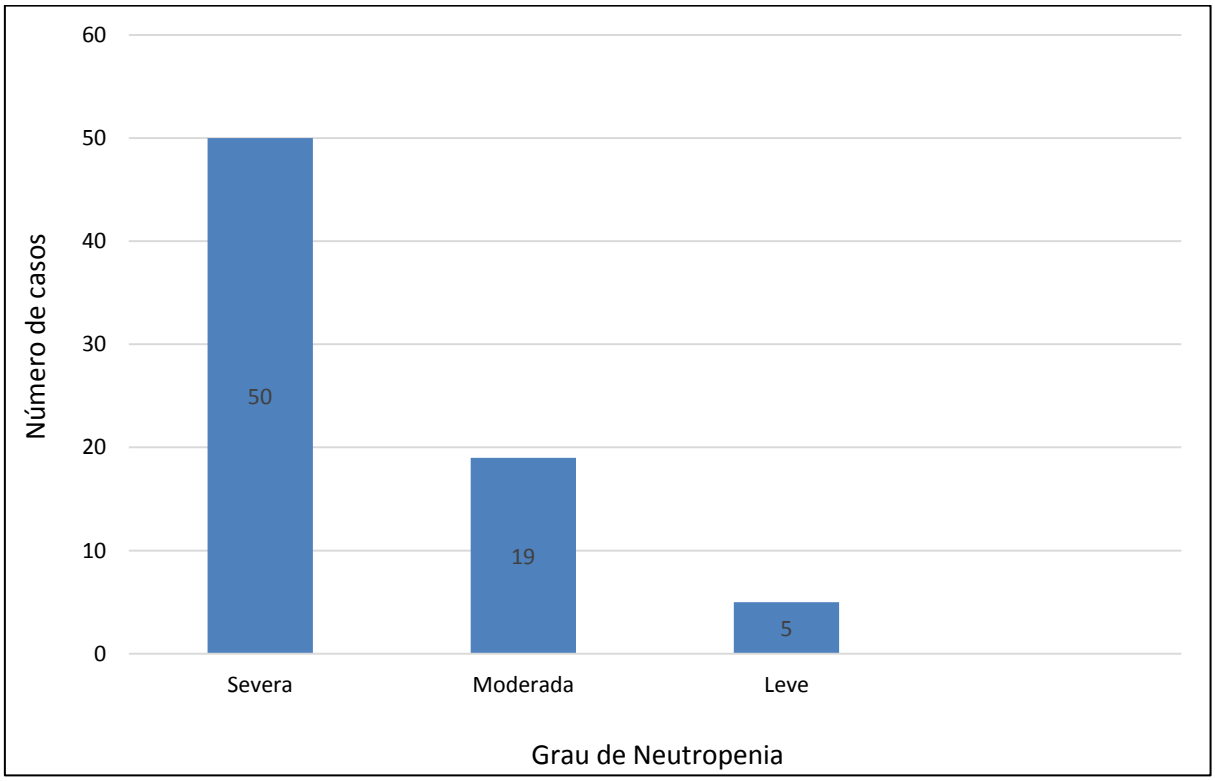


Fonte: Elaborado pela autora

4.1.5. Grau de neutropenia

Conforme a classificação pré- estabelecida da gravidade da neutropenia febril, 5 casos apresentaram neutropenia leve (número de neutrófilos entre 1.000 e 501 cel/mm3), 19 casos apresentaram neutropenia moderada (número de neutrófilos entre 500 e 101 cel/mm3) e 50 casos apresentaram neutropenia severa (número de neutrófilos ≤ 100 cel/mm3).

Gráfico 8 – Distribuição da amostra conforme o grau de neutropenia

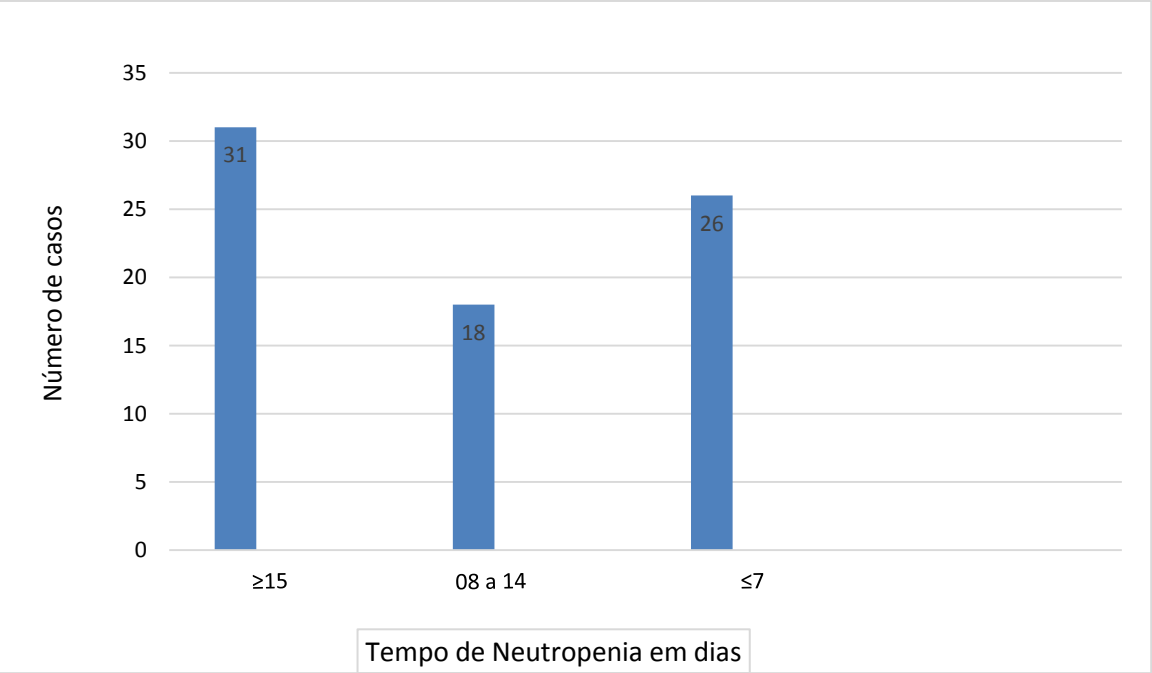


Fonte: Elaborado pela autora

4.1.6. Tempo de neutropenia

Ao estudar o tempo de neutropenia, 31 casos apresentaram tempo de neutropenia ≥ 15 dias, 18 casos apresentaram tempo de neutropenia entre 8 a 14 dias e 26 casos apresentaram tempo de neutropenia ≤ 7 dias.

Gráfico 9 – Distribuição da amostra conforme o tempo de neutropenia



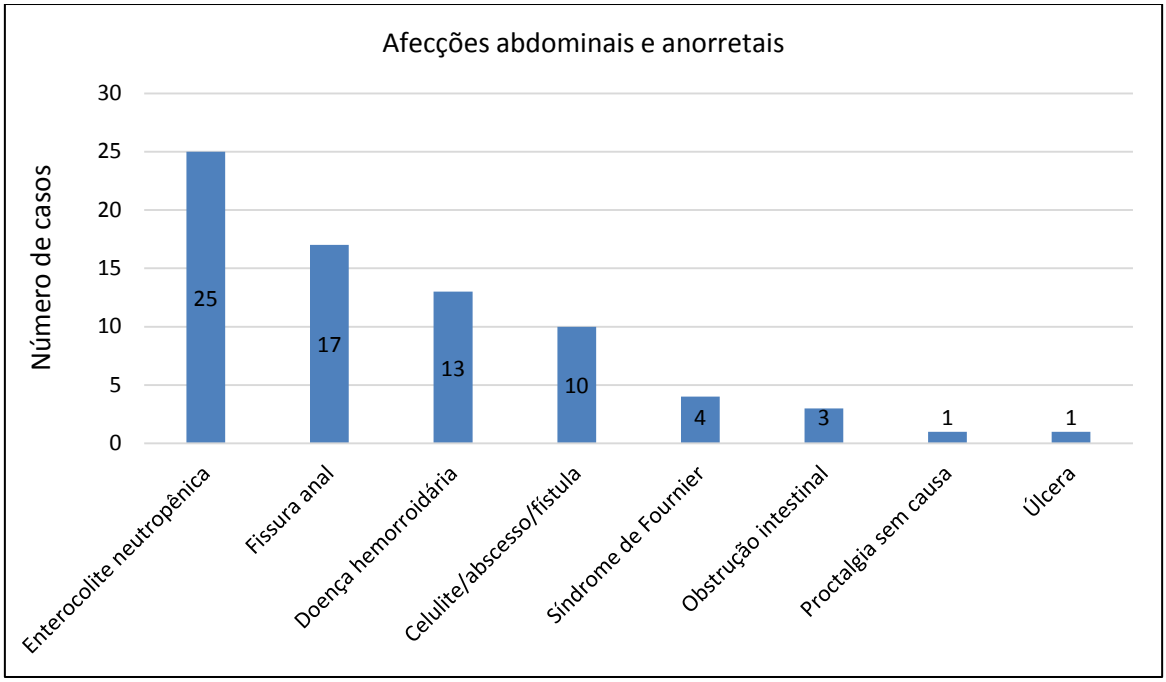
Fonte: Elaborado pela autora

4.1.7. Afecção Abdominal e Anorretal

Com relação as doenças coloproctológicas a acometer o paciente neutropênico febril, a enterocolite neutropênica (abrangendo as enterocolites, enterites e colites) foi a patologia coloproctológica mais diagnosticada, registrada em 25 casos (33,78%).

O diagnóstico de fissura anal e doença hemorroidária foi estabelecido respectivamente em 17 e 13 casos. Doenças menos frequentes foram: abscesso/fístula perianal, síndrome de Fournier, obstrução intestinal, úlcera e proctalgia).

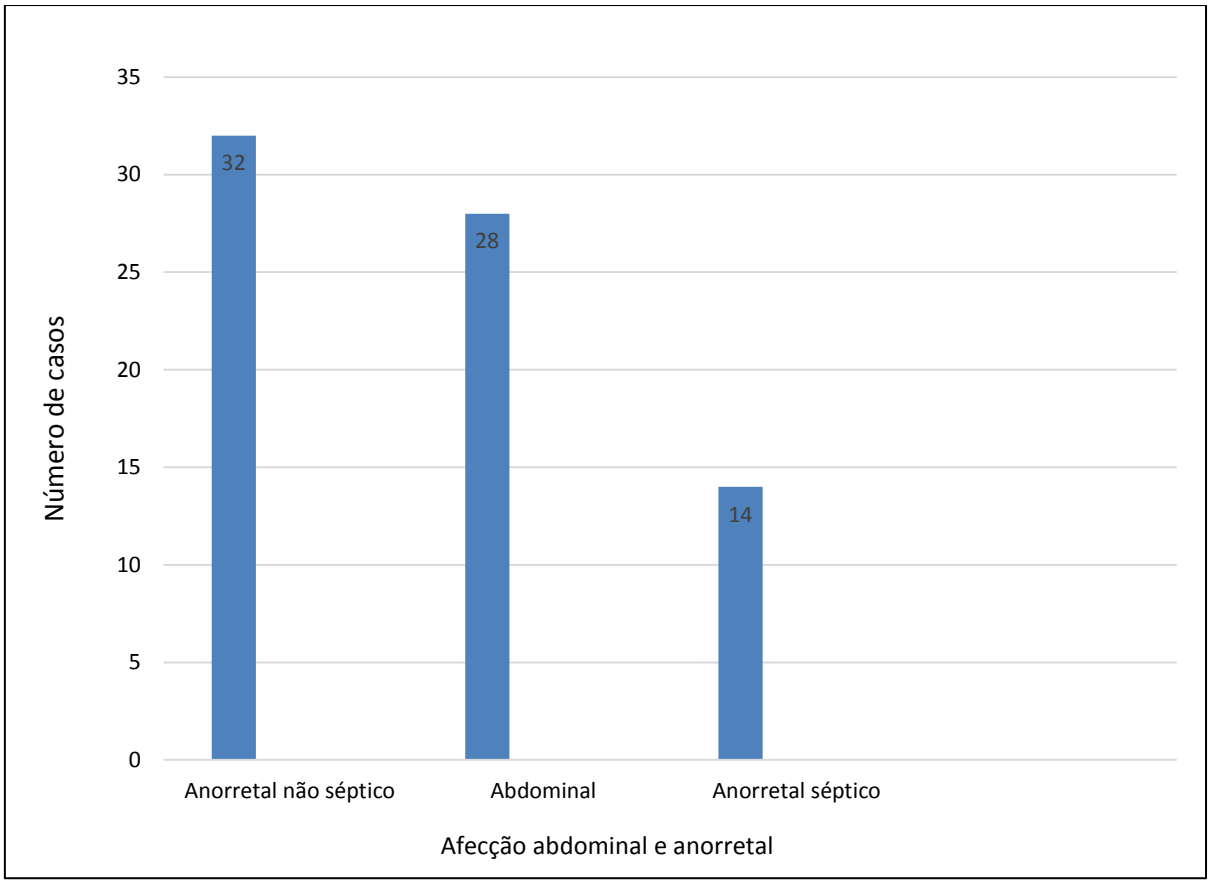
Gráfico 10 – Distribuição da amostra conforme a afecção abdominal e anorretal



Fonte: Elaborado pela autora

Quando as doenças diagnosticadas são distribuídas em focos abdominais (EN e obstrução intestinal), perianais não sépticos (fissura, doença hemorroidária, proctalgia e úlcera) e perianal séptico (abscessos anorretais, celulite, fístula anorretal e síndrome de Fournier), os casos se dividiram da seguinte forma: 32 casos apresentaram foco perianal não séptico, 28 casos com foco abdominal e 14 casos com foco perianal séptico.

Gráfico 11 – Distribuição da amostra conforme a presença de afecção anorretal não séptica, abdominal, anorretal séptica

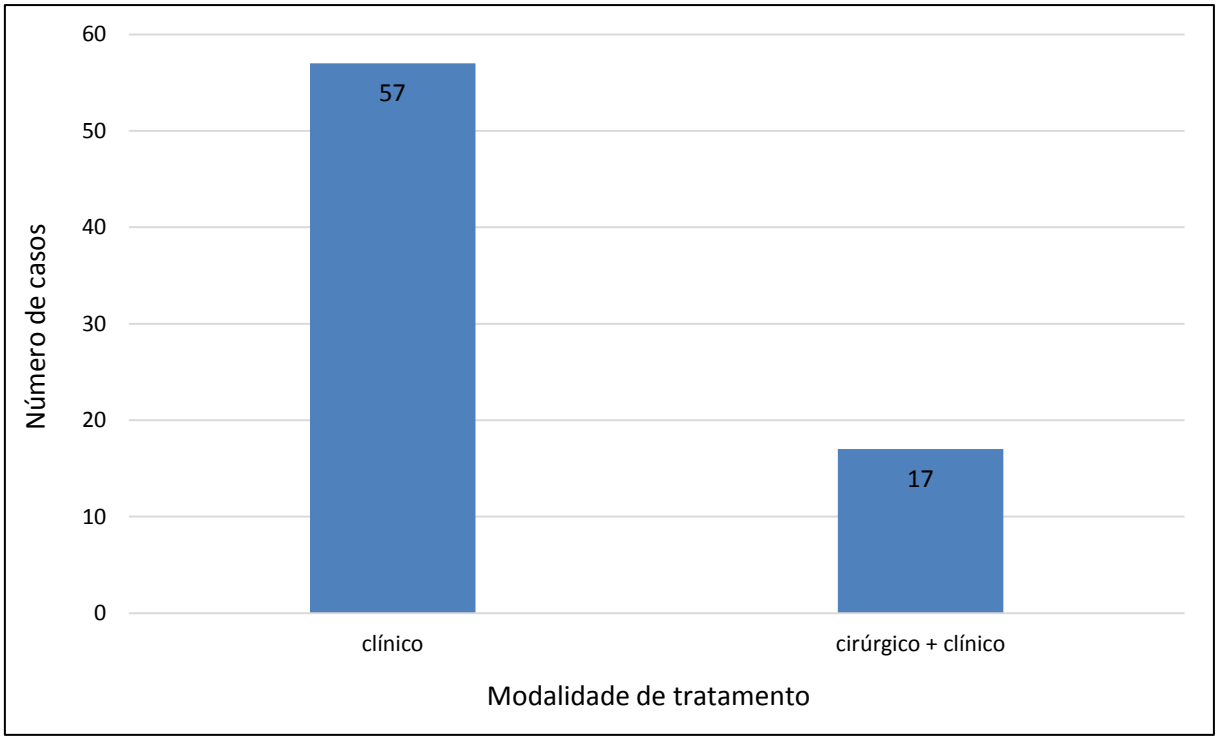


Fonte: Elaborado pela autora

4.1.8. Tratamento da afeccção abdominal ou anorretal

Considerando as opções de terapêuticas para controle dos focos abdominais ou anorretais, a opção por tratamento clínico isolado ocorreu em 57 casos e a opção por tratamento clínico, acrescido de tratamento cirúrgico ocorreu em 17 casos.

Gráfico 12 – Distribuição da amostra conforme o tratamento da afecção abdominal e anorretal



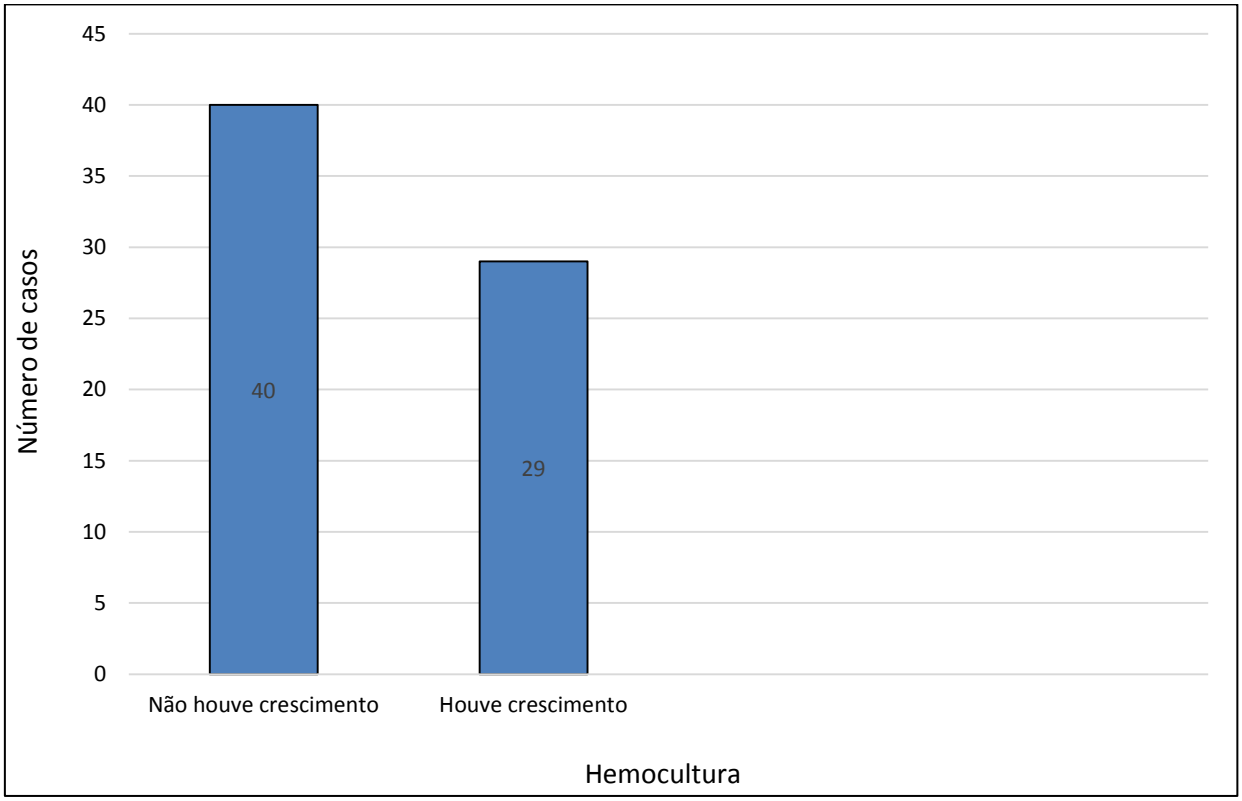
Fonte: Elaborado pela autora

4.1.9. Hemocultura

Dos 74 casos da amostra, há registro de coleta de hemocultura em 69 casos, portanto não há registro de coleta de hemocultura em 5 casos.

O resultado da hemocultura foi negativo em 40 dos 69 casos (57%) e positivo em 29 dos 69 casos (42%). Em dois casos com hemocultura negativa, ocorreu a antigeminia e PCR positivos para Citomegalovírus (CMV).

Gráfico 13 – Distribuição da amostra conforme o crescimento da hemocultura



Fonte: Elaborado pela autora

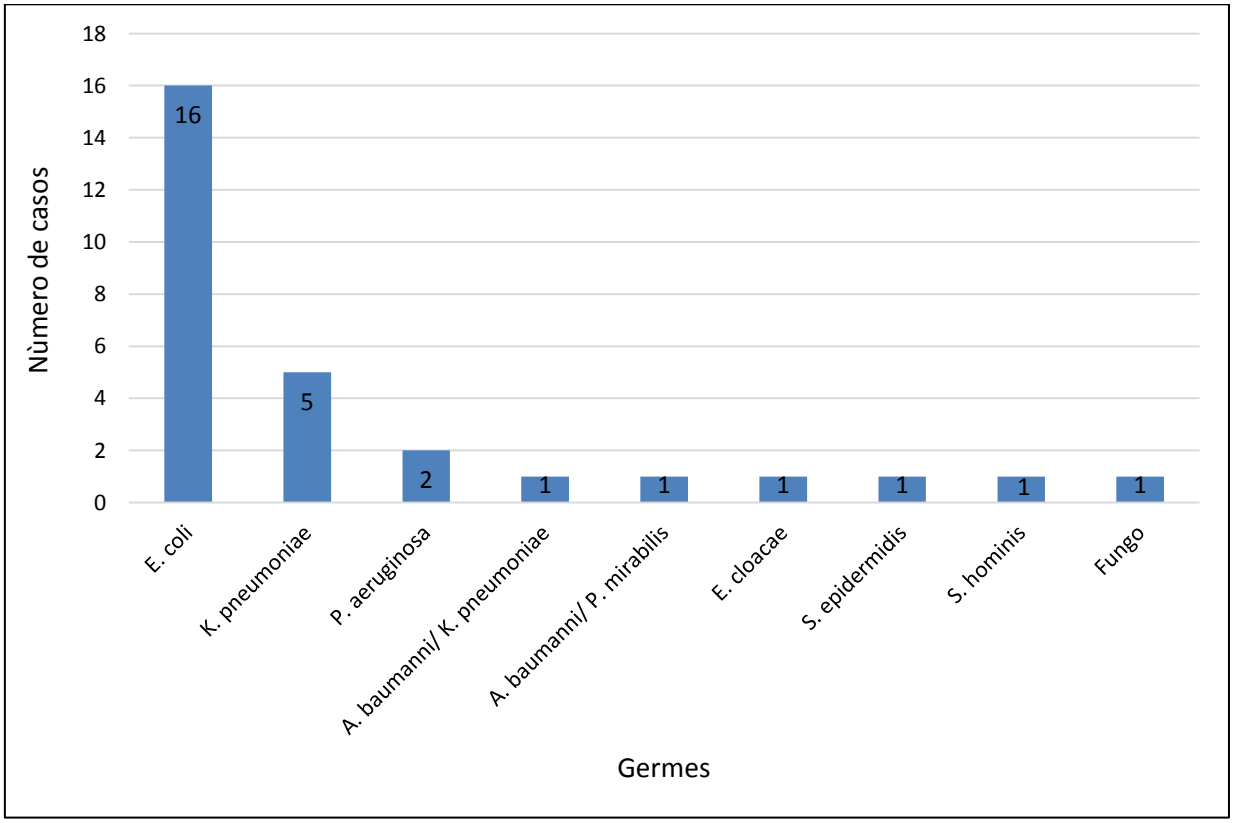
4.1.10. Patógenos isolados nas hemoculturas

Em 26 dos 29 casos em que a hemocultura apresentou crescimento, os germes isolados foram microorganismos gram negativos. Os germes gram negativos isolados com mais frequência foram Escherichia coli (16 casos) e Klebsiella pneumoniae (6 casos).

Em 3 de 29 casos em que a hemocultura foi positiva ocorreu o crescimento de germes gram positivos (Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus Hominis) e fungo (leveduriformes).

Nas duas hemoculturas positivas para Acinetobacter baumanni, a segunda amostra apresentou crescimento dos germes Proteus mirabilis e Klebsiella pneumoniae.

Grafico 14 – Distribuição da amostra conforme os patógenos isolados nas hemoculturas com crescimento

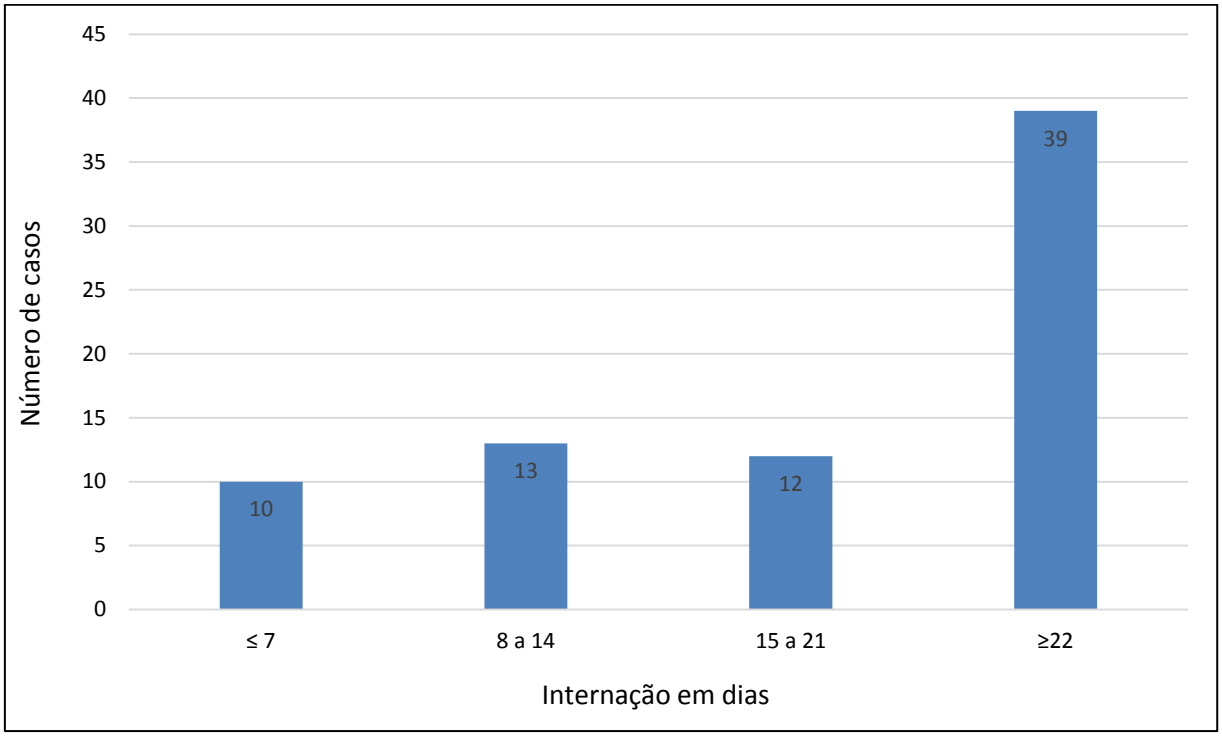


Fonte: Elaborado pela autora

4.1.11. Tempo de internação

O tempo de internação hospitalar variou entre 2 e 85 dias, sendo a média de internação de 26,9 dias, a moda de 7 e 13 dias e a mediana de 23 dias.

Grafico 15 – Distribuição da amostra conforme o tempo de internação hospitalar

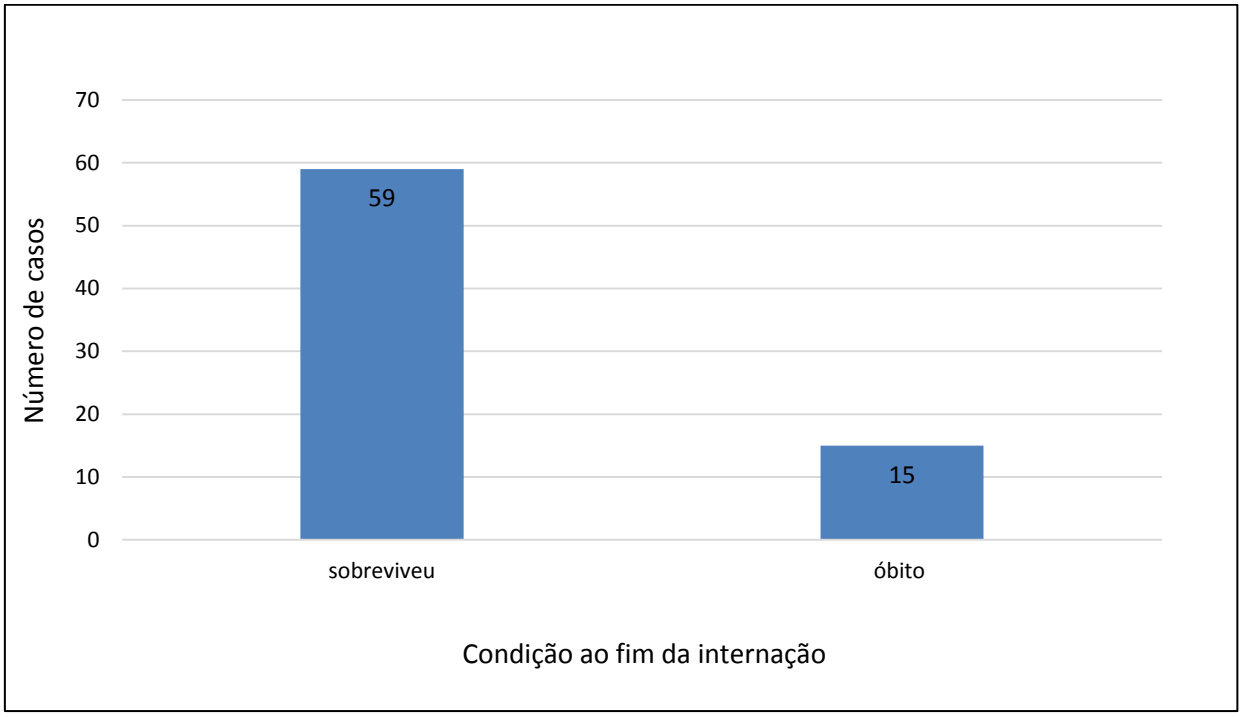


Fonte: Elaborado pela autora

4.1.12. Mortalidade na internação

Quando considerada a mortalidade na internação, dos 74 casos em análise, a taxa de mortalidade na internação foi de 15 casos ou 20,27% da amostra.

Gráfico 16 – Distribuição da amostra conforme a mortalidade na internação



Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 4 – Resumo das características da amostra

Características dos casos	N◦ de casos
Sexo (M,F)	58,16
Idade em anos (>50, ≤50 anos)	21, 53
Doenças hematológicas mais comuns (LMA, LNH, LLA, MM)	24,16, 8, 8
Modalidade terapêutica atual da doença hematológica (Qxt, TCTH autólogo, TCTH alogênico, outros tratamentos)	41, 15, 11, 7
Grau de neutropenia (severa, moderada, leve)	50,19, 5
Tempo de neutropenia em dias (≥15, 8-14, ≤7)	31,18, 26
Foco infeccioso (perianal não séptico, abdominal, perianal séptico)	32, 28, 14
Tratamento do foco infeccioso (clínico, cirúrgico e clinico)	57,17
Hemocultura (não houve crescimento, houve crescimento	40, 29
Tempo de internação em dias (≥22, 15-21, 8-14, ≤7)	39, 12, 13, 10
Mortalidade na internação (não, sim)	59, 15

Fonte: Elaborada pela autora

4.2. Cálculo do risco absoluto, risco relativo e análise estatística das variáveis em relação a mortalidade na internação.

4.2.1. Sexo

Com relação aos 74 casos, 58 casos do estudo eram do sexo masculino, 11 destes faleceram durante a internação, sendo o risco absoluto (RA) de óbito na internação de 18,96%. Já, entre as mulheres, de um total de 16 casos, 4 faleceram durante a internação em estudo, sendo o valor do RA de óbito na internação de 25%.

Calculado o risco relativo (RR) de óbito na internação entre os sexos, o valor encontrado foi de 1,38 e o valor de $p \geq 0,05$, portanto não significativo.

4.2.2. Idade

Quando avaliada a idade dos casos da amostra, considerando os 53 casos com idade ≤50 anos, o número de casos que faleceu durante a internação foi de 11, com um RA de mortalidade na internação de 20,75%.

Quando considerado o grupo com idade >50 anos, o número absoluto de casos foi de 21, com 4 óbitos registrados, sendo o RA de óbito na internação de 19,04%.

O RR de mortalidade na internação dos casos com idade ≤50 anos em comparação com idade >50 anos, foi de 1,08 e o valor de p ≥ 0,05, portanto não significativo

4.2.3. Doença hematológica de base

Quando considerada a LMA, a doença hematológica de maior incidência (24 casos), o número de óbitos na internação foi de 6 casos, sendo o RA de mortalidade na internação de 25%. Em relação aos dados encontrados para o LNH, foram 16 casos, com 5 mortes na internação e RA de óbito na internação de 31,25%. Em relação a LLA, foram 8 casos com 3 óbitos computados, sendo o RA de mortalidade na internação de 37,5%.

Quando considerado o RA de mortalidade na internação no grupo IV de doenças hematológicas (LMA, LLA, e LNH), o valor calculado foi de 27,7%. Quando considerado o RA do desfecho nos grupos III (AA, SMD, LMC fase blástica) e II (LH, LLC, LMC fase acelerada) de doenças hematológicas, o RA de óbito na internação foi respectivamente de 12,5 % e 11,1%. O grupo I de doenças hematológicas não apresentou nenhum registro de morte na internação. Quando calculado a significância das proporções de óbitos entre os grupos, o valor de p encontrado foi de 0,036, portanto significativo.

4.2.4. Tratamento vigente da doença hematológica

Quando considerado apenas o tratamento hematológico vigente quimioterapia, entre os 41 casos, foram registrados 8 óbitos, ou seja um RA de óbito na internação de 19,51%.

Quando avaliados os 26 casos submetidos a TCTH nos últimos 30 dias (15 casos submetidos a TCTH autólogo e 11 casos submetidos a TCTH alogênico), o número de casos que evoluiu com óbito foi de 6, sendo 1 caso submetido a TCTH autólogo nos últimos 30 dias e 5 casos submetidos a TCTH alogênico nos últimos 30 dias. Nesta ordem, o RA de óbito na internação calculado para cada condição respectivamente foi de 6,2% e 45,45%.

Em relação aos 7 casos em vigência de outros tratamentos, ocorreu um óbito em paciente em uso de Dosanitib em paciente com LLA recidivada, já submetido no passado a TCTH alogênico há mais de 30 dias. O RA de óbito foi de 14,28%.

O RR de óbito dos casos submetidos a TCTH alogênico em comparação as demais modalidades de tratamento foi 3 vezes maior, sendo o valor de p encontrado de 0,026, portanto significativo.

4.2.5. Grau da neutropenia

Considerando os 50 casos com neutropenia severa, 15 casos evoluíram a óbito na internação em estudo, sendo o RA de mortalidade na internação de 30%. Quando avaliados os demais 24 casos com neutropenia moderada e leve, não foi possível o cálculo do RA e RR por não existirem óbito registrados entre estes grupos de casos.

4.2.6. Tempo de neutropenia

Quando considerada a comparação entre os 31 casos com tempo de neutropenia ≥ 15 dias e a soma dos demais 43 casos com tempo de neutropenia < 15 dias, o valor encontrado do RR de mortalidade na internação entre os grupos foi de 1,56, sendo o valor de p: 0,25, portanto não significativo.

4.2.7. Afecções abdominais e anorretais

Quando considerado os 28 casos com doença coloproctológica e foco abdominal, o RA de óbito foi de 32% de óbito na amostra em questão.

Quando considerada a mortalidade na internação do foco perianal séptico e não séptico, o RA de óbito na internação foi respectivamente de 14,3% e 12,5%.

Comparando o RR de óbito na internação entre foco abdominal e foco perianal (séptico e não séptico), o valor encontrado foi de 2,46 e o valor de p encontrado foi de 0,078, portanto não significativo.

4.2.8. Tratamento das afecções abdominais e anorretais

Dentre os 17 casos submetidos a tratamento cirúrgico e clinico da doença coloproctológica, a mortalidade na internação foi de 4 casos ou 23,52%.

Dentre os 57 casos submetidos apenas ao tratamento clínico, o número de óbitos foi de 11 casos e o RA de mortalidade na internação foi de 19,29%.

O RR de óbito na internação comparando aqueles casos submetidos a tratamento cirúrgico e clinico versus aos submetidos apenas ao tratamento clinico foi de 1,21, sendo que o valor de p encontrado foi maior que 0,05.

4.2.9. Hemocultura

A hemocultura foi positiva em 29 exames de 69 coletados.

Entre as culturas positivas, a mortalidade registrada foi de 8 casos em 29, ou seja 27%, contra 7 óbitos entre os 40 casos com hemocultura negativa (17,5%). Entre os 6 casos em que a hemocultura não foi coletada, não ocorreu registro de morte durante a internação.

Quando calculado o RR de mortalidade entre aqueles casos com cultura positiva e negativa, o valor encontrado foi de 1,57, com valor de p não significativo**.**

4.2.9.1 Patógeno isolado na hemocultura

Quando consideramos apenas os 29 casos que apresentaram hemocultura com crescimento (seja para germe gram negativo, gram positivo ou fungo), encontramos 26 casos em que a hemocultura apresentou crescimento de germe gram negativo. Neste contexto foram registrados 7 óbitos em 26 casos, com um RA de óbito de 26%.

Já entre os 3 casos que a hemocultura apresentou crescimento para germes gram positivos e fungo, foi registrado 1 óbito sendo o RA de óbito na internação de 30%.

Assim, o RA de óbito na internação calculado foi de 1,15 e o valor de p encontrado não foi significativo.

4.2.10. Tempo de internação hospitalar

Ao considerarmos os 35 casos com tempo de internação hospitalar < 22 dias, foram registrados 5 óbitos com RA de óbito de 14,28%. Já quando calculamos o RA de óbito entre aqueles casos que permaneceram tempo ≥22 dias internados, encontramos a proporção de 10 óbitos em 39 casos ou 25.64%.

Quando comparado a chance de óbito entre os casos que permaneceram tempo ≥ 22 dias com tempo < 22 dias internado, o RR de óbito na internação foi de 1,79 e este valor não apresentou um valor de p significativo.

4.3. Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes neutropênicos febris

Conforme descrito anteriormente a população estudada foi dividida em três grupos, de acordo com pontos atingidos no escore de gravidade proposto.

O grupo I, cuja soma da pontuação ficou entre 5 e 8 pontos, é constituído de 10 casos, sendo que neste grupo não foi registrada nenhuma morte durante a internação em estudo.

O grupo II, cuja a soma da pontuação do escore ficou entre 9 e 12 pontos, consta com 32 casos, sendo que destes, foram registrados 2 óbitos durante a internação em estudo. O RA de mortalidade no grupo II foi de 6,2%

O grupo III, cuja soma da pontuação do escore ficou entre 13 e 16 pontos, consta com 32 casos, sendo que destes, foram registrados 13 óbitos durante o período da internação em estudo. O RA de mortalidade no grupo III foi de 40%.

Tabela 5 – Distribuição de sobrevida e óbitos conforme a estratificação dos grupos no escore

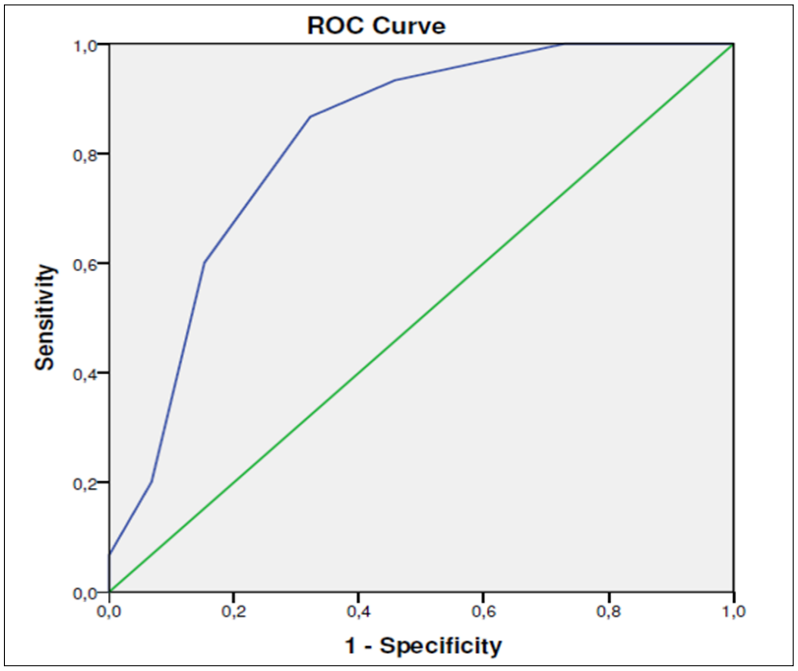
	0 (vivo)	**1 (óbito)**	**Total**
Grupo 1 (5-8 pontos)	10	0	10
Grupo 2 (9-12 pontos)	30	2	32
Grupo 3 (13-16 pontos)	19	13	32
Total	59	15	74

Fonte: Elaborada pela autora

No cálculo do teste global ou Exato de Fischer o valor encontrado foi de 0,001, sendo possível inferir, de posse deste resultado, que a mortalidade é crescente, a medida que o valor do escore se eleva.

Quando considerando o modelo logístico de probabilidade de óbito por nível do escore, o valor encontrado AUC foi de 0,82 (0,72-0,925) e o valor de Estatística de Hosmer-Lemeshow (H-L) de 2,3, com p=0,806.

Figura 5 – Curva Receiver Operating Characteristic (ROC)



Fonte: Elaborada pela autora

Figura 6 – Área Abaixo da Curva (AUC)

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): esc

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,823	,052	,000	,720	,925

The test result variable(s): esc has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

Fonte: Elaborado pela autora

5 DISCUSSÃO

5.1. Descrição e estratificação da amostra

5.1.1. Sexo

Conforme informações do site do INCA (2017), estimou-se no Brasil para 2018, 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.860 casos novos de leucemia em mulheres. Esses valores representam o 9º câncer mais comum em homens e o 10º câncer mais comum em mulheres, correspondendo respectivamente a 2,8% e 2,7% do total de neoplasias malignas. Em relação ao LNH, em 2018 no Brasil são esperados 5.370 casos novos em homens e 4.810 casos novos em mulheres. Para ambos os sexos, é a 11ª neoplasia mais frequente entre todos os cânceres (I.N.C.A., 2017).

No mundo, para 2012, foram estimados 385.741 e 351.965 casos novos de LNH e Leucemia, ocupando respectivamente a 10ª e 11ª posição entre todos os cânceres. Em relação aos homes, o LNH é o 8º câncer mais comum e a leucemia é 10º câncer mais comum, com incidência superior a 200.000 casos em cada sítio. Já em relação às mulheres, o LNH é o 10º câncer mais comum e a leucemia o 12º câncer mais comum, ambos com menos de 170.000 casos cada (FERLAY et al., 2012).

Assim como na literatura, que descreve na maioria das neoplasias hematológicas uma incidência maior em indivíduos do sexo masculino em relação ao feminino, em nossa casuística ocorreram 58 casos em homens (78,37% do total) e 16 casos em mulheres (21.62% do total).

5.1.2. Idade

A LMA é a mais comum das leucemias segundo a maioria das estatísticas e sua incidência aumenta progressivamente com a idade, sendo a idade média de acometimento de 68 anos. A LLA é mais comum na infância, com pico de incidência entre 3 e 7 anos e um segundo pico após os 40 anos. Da mesma forma que na LMA, a incidência de LNH aumenta com a idade, sendo a faixa etária mais acometida

entre 65-74 anos (RODRIGUEZ-ABREU et al., 2007; HOWLADER et al., 2017, MIRANDA-FILHO et al., 2018).

Em relação aos 74 casos do presente estudo, a idade dos acometidos apresentou uma grande amplitude (variou entre 18 e 88 anos). A média dos acometidos foi 41 anos, a moda de 28 anos e mediana de 42 anos. O maior contingente de pacientes está localizado na faixa etária entre os 21 e 30 anos.

Estes dados encontram-se em desacordo com a maior parte da literatura sobre a epidemiologia dos portadores de doenças oncohematológicas (maior contingente de pacientes). O fato que pode ter influenciado na idade mais jovem da amostra, decorre do HCRP ser referência em TCTH, tratamento realizado habitualmente em pacientes com idade menor que 60 anos e sem comorbidades. Conforme estudo publicado por Mendes et al, (2012) sobre o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes submetidos a TCTH no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- São Paulo (HCFMUSP-SP), a média geral de idade da amostra foi de 30,5 anos (MENDES et al., 2012).

5.1.3. Doenças hematológicas

Dados do EUROCARE 5, o mais recente e amplo projeto com dados estatísticos sobre câncer na Europa, demonstram o LNH como sendo a neoplasia hematológica mais comum (40-1%), seguido das neoplasias mielóides (24-9%), MM (15-0%) e LH (6-3%). Entre as neoplasias mielóides, a LMA foi a mais comum, girando entorno de 29-7% no Reino Unido, até 57-5% no norte da Europa. Em relação as neoplasia linfoides, o MM foi a mais comum, seguida da LLC (SANT et al., 2014). Conforme Rodriguez-Abreu et al, (2007), a LMA é a responsável em média por 30% das leucemias em adultos na Europa, sendo diagnosticados 18.0000 novos casos anuais (RODRIGUEZ-ABREU, 2007).

Dados americanos do NCI/SEER, (2014) também apontam o LNH como o câncer hematológico mais comum, com 72.240 casos previstos para 2017, o que corresponderia ao 7º lugar entre os cânceres ou 4,3% de todos os novos casos de

câncer no ano. Quando considerados os dados sobre as leucemias, elas ocupam a 9ª colocação entre os cânceres mais comuns. Nos EUA para 2017, foram estimados 62.130 casos de leucemia, sendo 3,7% de todos cânceres diagnosticados. Destes, cerca de 20.000 casos de LMA. Já em relação ao MM foram estimados para 2017, 30.248 novos casos, o que corresponderia a 1.8% dos cânceres nos EUA (NCI/SEER, 2014).

Dados do INCA demonstram que as leucemias e os LNH serão os responsáveis respectivamente por 2,6% e 2,4% dos casos novos de cânceres em homens em 2018. Já em mulheres, os LNH serão os responsáveis por 2,4% e as leucemias por 2,2% do total dos casos novos de cânceres. Com estes dados as leucemias e os LNH ocuparão respectivamente a 9ª e a 11ª posição no ranking dos tumores mais frequentes no Brasil (I.N.C.A., 2017).

Entre os 74 casos do estudo, as doenças hematológicas mais prevalentes foram a LMA com 24 casos, o LNH com 16 casos e a LLA e o MM, ambos com 8 casos cada. Os dados estão alinhados com a literatura, especialmente a brasileira, que prevê um maior número de casos de leucemias em relação a de linfomas. Em nossa casuística, a diferença na prevalência de casos de leucemias se comparada a de LNH é mais expressiva, possivelmente pelo fato do HCRP ser um centro de referência no tratamento de doenças hematológicas graves e na realização de TCTH, o que acaba por “selecionar” casos que se beneficiam mais comumente desta modalidade de tratamento.

5.1.4. Tratamento vigente das doenças hematológicas

Grande parte dos estudos relata as leucemias agudas e crônicas como as principais doenças de base entre os pacientes submetidos ao transplante alogênico (PASSWEG et al., 2010). O Center for International Bone Marrow Transplantation Research (CIBMTR), aponta a LMA como a mais freqüente doença associada aos transplantes alogênicos. Já, entre os transplantes autólogos, as indicações mais prevalentes são o MM e os linfomas (ENGELS et al.,1999). Em grande série de casos de pacientes submetidos a TCTH na Suiça em 2010, apenas 3,2% dos pacientes transplantados apresentavam doença de base não maligna (PASSWEG et al., 2010).

Em estudo realizado no HCFMUSP-SP, a doença de base mais comum que levou o paciente ao transplante foi a AA (76 casos ou 17,7% do total), seguida da LMA (68 casos ou 15,85% do total) e LLA (65 casos ou 15,5% do total). O MM foi o principal diagnóstico entre os pacientes submetidos a transplante autólogo e representou 6,3% das doenças (MENDES et al., 2012).

Com relação a nossa amostra, 41 casos (54,05%) estavam em vigência de quimioterapia (indução, consolidação ou condicionamento) no momento da avaliação e 26 casos (35,13%) haviam sido submetidos à TCTH (alogênicos ou autólogo) há menos de 30 dias. Além disso, computamos 7 casos (10,81%) como realizando outros tratamentos, que não quimioterapia ou TMO, tais como uso de talidomida, transfusões de repetição ou imunoterapia.

5.1.5. Grau da neutropenia

Pacientes com neoplasias hematológias possuem maior risco e habitualmente maior severidade nos episódios de neutropenia, em relação aos pacientes em tratamento por tumores sólidos. Tal fato se deve tanto a doença subjacente, que por si só pode causar importante mielosupressão, como a intensidade do tratamento proposto para a condição (KLASTERSKY et al., 2000). Estima-se que 10% a 50% dos tumores sólidos e mais de 80% das neoplasias hematológicas irão apresentar pelo menos um episódio de neutropenia febril, durante um ciclo de quimioterapia (FREIFELD et al., 2010).

A maioria dos estudos sobre neutropenia febril utiliza como parâmetro para neutropenia severa número de neutrófilos abaixo de 500 ou 250 cel/mm3. (FREIFELD et al., 2010). Em nossa amostra, como a maioria dos casos possui diagnóstico de doenças onco-hematólogicas e número de neutrófilos ≤ 100 cel/mm3 (50 casos), optamos por balizar a um nível de neutrófilos circulantes menor, a maior severidade do episódio de neutropenia (HUGHES et al., 2002).

Em relação aos 5 casos que apresentaram neutropenia leve (número de neutrófilos entre 1.000 e 501 cel/mm3), 4 deles haviam sido submetidos a quimioterapia nos últimos 30 dias e 1 deles, a TMO autólogo. Nenhum destes pacientes havia realizado TCTH alogênico nos últimos 30 dias.

5.1.6. Tempo de neutropenia

O fase de maior risco para desenvolvimento de neutropenia é de 7-10 dias após a última dose de quimioterapia e até 5 dias após este periodo (HUGHES et al., 2002; BERTUCH et al., 2007; FREIFELD et al., 2010). Os regimes de quimioterapia para tumores sólidos geralmente causam neutropenia de menor duração e intensidade, em comparação com esquemas de quimioterapia para doenças malignas hematológicas (FREIFELD et al., 2010).

Em relação a todo processo que envole um TCTH alogênico, um transplantado fica em aplasia por um período que pode variar entre 15 a 45 dias. Nesse período, são maiores os riscos de ocorrer infecções e sangramentos (APPELBAUM et al., 2009; MENDES et al., 2012).

Ao estudar o tempo de neutropenia, 31 casos apresentaram tempo de neutropenia ≥ 15 dias, destes; 8 casos haviam sido submetidos a TCTH alogênico há menos de 30 dias. Em relação aos 26 casos que apresentaram tempo de neutropenia ≤ 7 dias, todos os casos haviam realizado quimioterapia, TCTH autólogo ou outros tratamentos. Nenhum dos casos com tempo de neutropenia mais curto, havia sido submetido à TCTH alogênico.

5.1.7. Afecções abdominais e anorretais

A mucosite torna o paciente vulnerável a infecções invasivas causadas pela translocação bacteriana, em geral de enterobactérias, através da mucosa intestinal fragilizada. Tal sucessão de fatores facilita o surgimento de afecções abdominais e anorretais potencialmente muito graves (AKSOY et al., 2007; VAN VLIET et al., 2010; MENDES et al; 2012).

Um foco séptico abdominal ou anorretal é identificado em até 10% dos casos de neutropenia febril (GREWAL et al.,1994; BUYUKASIK et al.,1998; GORSCHLÜTER et al., 2005). Conforme estudo realizado em Ankara na Turquia, 3,5% dos pacientes com NF tinham como foco a EN. Estudo prévio da mesma instituição demonstrou um valor ainda superior de EN, em pacientes com leucemia aguda, 6,5% (AKSOY et al., 2007). De uma maneira geral a incidência geral de EN em pacientes com NF varia na literatura de 0,8% a 26% (SALAZAR et al., 1999).

Estudo publicado por Badgwell et al, (2008) com 60 pacientes neutropênicos febris e com dor abdominal, encontrou em 28% dos casos a EN como causa da dor abdominal e em 12%, a obstrução intestinal (BADGWELL et al., 2008).

A incidência geral de foco anorretal em NF, costuma estar entre 5 e 16% e ser maior que na população em geral, com 100.000 casos por ano nos EUA (BARNES et al.,1984; BUYUKASIK et al., 1998; ABCARIAN et al., 2011). Estudo retrospectivo realizado no Memorial Solan-Ketterin Cancer Center avaliou o espectro, a apresentação clínica, o manejo e o desfecho da doença anorretal em pacientes leucêmicos com neutropenia. Neste estudo, 5,8% dos pacientes hospitalizados com leucemia apresentaram doença anorretal sintomática As infecções anorretais foram o diagnóstico mais comum (39 casos), seguidos da fissura anal (22 casos) e inflamação ou prolapsos hemorroidários (12 casos) (GREWAL et al., 1994).

Em nossa amostra de casos somente foram selecionados para o estudo pacientes com foco abdominal ou anorretal. Neste sentido, a EN (abrangendo as enterocolites, enterites e colites) foi a patologia coloproctológica mais diagnosticada, registrada em 25 casos (33,78%), seguida da fissura anal (17 casos) e da doença hemorroidária (13 casos). Quando as doenças diagnosticadas são estratificadas em focos de infecção, os casos se dividiram da seguinte forma: 32 casos apresentaram foco perianal não séptico (fissura, doença hemorroidária, proctalgia e úlcera), 28 casos apresentaram foco abdominal (EN e obstrução intestinal) e 14 casos apresentaram foco perianal séptico (abscessos anorretais, celulite, fístula anorretal e síndrome de Fournier).

5.1.8. Tratamento das afecções abdominais e anorretais

Conforme Morcos et al, (2013) enquanto condições perianais não sépticas são tratadas na maioria das vezes conservadoramente, condições sépticas normalmente requerem mais atenção quanto a sua evolução e, muitas vezes, cirurgia de urgência (MORCOS et al., 2013).

Em relação a modalidade de tratamento da doença abdominal ou anorretal, o manejo foi apenas clínico em 57 casos e cirúrgico mais clínico, em 17 casos. Em relação aos casos submetidos a cirurgia, 10 dos 17 casos submetidos a

cirurgia possuíam doença perianal séptica, 5 casos possuíam foco abdominal complicado ou refratário ao tratamento clínico e 2 casos possuíam foco perianal não séptico. Todos os casos de síndrome de Fournier foram operados e apenas um caso de abscesso perianal não foi submetido a cirurgia, pois apresentou drenagem espontânea da secreção purulenta pelo períneo.

5.1.9. Hemocultura

Conforme a literatura, na maioria dos pacientes neutropênicos febris, a hemocultura não apresenta crescimento, mesmo na vigência de quadro clínico infecioso. Estima-se que em apenas 20-30% dos casos de NF seja possível identificar o agente microbiológico responsável pela infecção, através da hemocultura (FREIFELD et al., 2010).

Dos 74 casos da amostra, há registro de coleta de hemocultura em 69 episódios. O resultado da hemocultura não apresentou crescimento em 40 dos 69 casos (57%) e apresentou crescimento em 29 dos 69 casos (42%). Em dois casos com hemoculturas sem crescimento, ocorreu a antigeminia e PCR positivos para CMV.

Proporcionalmente mais hemoculturas em nossa amostra apresentaram crescimento, se comparado com a referência sobre o tema (FREIFELD et al., 2010). Tal fato ser explicado pelo diagnóstico clínico de foco infecioso abdominal ou anorretal em 100% dos casos. Neste panorama, ficam excluídas aquelas situações em que os pacientes apresetam febre de origem inexplicada, que habitualmente taxas de hemocultura com crescimento inferiores (FREIFELD et al., 2010).

5.1.9.1 Patógenos isolados nas hemoculturas

No estudo publicado por Mendes et al. (2012) com pacientes transplantados, as bactérias gram negativas foram as responsáveis por mais da metade das hemoculturas com crescimento (52,3% dos casos), sendo a Pseudomonas aeruginosa o principal agente etiológico isolado, com 19 casos (22% do total) (MENDES et al., 2012).

Em nosso estudo, 26 dos 29 casos em que a hemocultura apresentou crescimento, os germes isolados foram microorganismos gram negativos. Os germes gram negativos isolados com maior frequência foram Escherichia coli (16 casos) e Klebsiella pneumoniae (5 casos). Apenas 3 dos 29 casos em que a hemocultura apresentou crescimento, ocorreu o desenvolvimento de germes gram positivos (Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus hominis) e fungo (leveduriformes).

Em nossa amostra ocorreu uma franca prevalência de germes gram negativos em relação ao gram positivos, possivelmente em função da presença exclusiva de focos infecciosos abdominais e anorretais, tipicamente relacionados a mucosite e a translocação bacteriana de germes gram negativos (SHARMA et al, 2005). Além disso, existe uma já documentada tendência de mudança de perfil epidemiológico em relação aos germes causadores de infecção em pacientes neutropênicos febris, com aumento de infecções causadas por bacilos gram negativos multi resistentes (PASSWEG et al., 2010).

5.1.10. Tempo de internação

Referências em base de dados demonstram tempo médio de hospitalização por episódio de NF de 19.7 dias em pacientes com tumores hematológicos (KUDER et al., 2006). Estudo de Caggiano et al, (2005) com dados estatísticos de 7 estados americanos encontrou como tempo médio de hospitalização para pacientes oncohematológicos 12,8 dias e o tempo médio de hospitalização para pacientes com leucemia de 16,9 dias (CAGGIANO et al., 2005).

Estudo tailandês com análise bivariada incluindo a média e a mediana de internação hospitalar em número de dias, em pacientes com Leucemia, LH e LNH, encontraram valores (em dias) respectivamente de: 21,78 e 18 para Leucemia, 14,45 e 9,5 para LH e 13,74 e 9 para LNH (CHINDAPRASIRT et al., 2013).

Em nosso estudo, o tempo de internação hospitalar variou entre 2 e 85 dias, sendo a média de 26,9 dias de internação, a moda de 7 e 13 dias e a mediana de 23 dias. O tempo de internação hospitalar em nossa amostra encontra-se acima do tempo de internação registrado na maioria das referências da literatura sobre o tema, possivelmente em função HCFMUSP-RP ser um centro de altíssima

complexidade no tratamento de doenças hematológicas, o que acaba por selecionar casos que necessitam de um maior tempo de internação, se comparado aos demais hospitais que tratam patologias semelhantes. Estudo publicado por Mendes et al (2012), realizado em centro com complexidade semelhante, encontrou um tempo médio de internação de 28,2 dias e mediana de 26 dias nos pacientes submetidos a TCTH alogênico (MENDES et al., 2012).

5.1.11. Mortalidade na internação

Quando tratamos de óbitos neste estudo, estamos nos referindo exclusivamente ao número de casos de pacientes com neutropenia febril e com foco abdominal ou anorretal que faleceram durante a internação em estudo. Uma observação pertinente em relação ao delineamento deste estudo diz respeito ao fato de nos referirmos a casos e não a pacientes. Esta postura encontra-se em acordo com a literatura sobre o tema, pois as características de cada episódio de neutropenia febril, influenciam pouco ou quase nada na ocorrência de novos episódios, uma vez reabilitada a medula (o que habitualmente ocorre entre 7-10 dias após a quimioterapia ou 15 a 45 dias após um TCTH alogênico). Assim, como optamos por avaliar apenas a mortalidade hospitalar, cada episódio de neutropenia febril com afecção abdominal ou anorretal foi avaliado separadamente.

De uma maneira geral, pacientes considerados de baixo risco para neutropenia febril possuem uma taxa de óbito hospitalar por episódio de 1% e pacientes considerados como de alto risco para neutropenia febril, apresentam taxas de mortalidade hospitalar por episódio entorno de 10% (KLASTERSKY et al., 2004; KUDERER et al., 2006). Conforme o escore MASCC, pacientes considerados de alto risco (pontuação entre 7-14), possuem mortalidade registrada de 26% e grupos com escore MASCC entre 19-20, apresentam mortalidade por episódio entorno de 13% (KLASTERSKY et al., 2004).

Em estudo tailândes a mortalidade global entre pacientes com neutropenia febril foi de 14%. Em pacientes com leucemia aguda a mortalidade foi de 23.6%, com LH; 4,3% e LNH; 19,8% (CHINDAPRASIRT et al, 2013).

Em nossa casuística, dos 74 casos da amostra, 15 casos faleceram durante a internação hospitalar, sendo o risco absoluto de óbito na internação de 20.27%.

5.2. Risco absoluto, risco relativo de mortalidade e análise estatística

A mortalidade total de pacientes criticamente doentes com neoplasias hematológicas é superior, em relação à mortalidade de pacientes criticamente doentes com outros tipos de câncer. Nas útimas três décadas, a sobrevida destes pacientes se elevou em função do aprimoramento das medidas de suporte, do desenvolvimento de regimes quimioterápicos mais intensivos e do aumento do conhecimento em relação aos TCTH (KUDERER et al., 2005).

As variáveis idade > 65 anos, obesidade, performance status ruim, pobre estado nutricional, leucemias agudas, transplante alogênico, tratamentos quimioterápicos intensivos, tempo de internação maior que 10 dias, neutropenia severa, tempo de neutropenia maior que 7-10 dias, infecções microbiologicamente documentadas (particularmente de germes gram negativos ou fungos), presença de condições associadas tais como mucosite, DPOC, instabilidade hemodinâmica, insuficiência hepática ou renal, índice de MASCC < 21, tempo maior de ventilação mecânica, necessidade de terapia intensiva, apresentam associação positiva com a ocorrência de óbito em pacientes neutropênicos febris (BENOIT et al., 2003; KLASTERSKY et al., 2004; KUDERER et al., 2005; FREIFELD et l., 2010; MENDES et al., 2012).

5.2.1. Sexo

Em nossa casuística, foram avaliados 74 casos de pacientes hematológicos neutropênicos febris, destes, 58 eram homens e 11 eram mulheres. Em relação a mortalidade, o RA de mortalidade na internação de cada um dos sexos foi respectivamente de 18,96% e 36,36%, no entanto esta diferença na mortalidade hospitalar entre mulhereres e homens não foi significativa.

Não foram encontradas referências na literatura que demonstrassem em análise uni ou multivariada influência do sexo na mortalidade dos pacientes neutropênicos febris, com foco abdominal ou anorretal. Um dado recorrente na literatura, diz respeito ao fato do sexo masculino ser considerado fator de risco para sepse perianal, no entanto esta característica não foi correlacionada nos estudos com a mortalidade na internação (SHAKED et al., 1986; BAGWELL et al., 2009; MORCOS et al., 2013).

5.2.2. Idade

A idade acima de 60 ou 65 anos é um conhecido fator de risco entre pacientes hematológicos, uma vez que as comorbidades, mais comuns nesta faixa etária, costumam restringir a agressividade do tratamento hematológico, comprometendo a chance de cura. Além disso, a performance status dos pacientes idosos costuma ser inferior aos pacientes mais jovens (CAGGIANO et al., 2005; KUDERER et al., 2006; DE ANGELIS et al., 2013).

Contrariando a literatura, o RA de óbito entre pacientes com idade menor ou igual a 50 anos, foi discretamente superior ao RA de óbito na internação entre aqueles pacientes com mais de 50 anos em nosso estudo. Uma das explicações pode residir no fato já citado anteriormente do HCFMRP-USP ser um hospital de referência no atendimento de casos graves de doenças hematológicas, situação que acaba “selecionando” pacientes jovens, refratários a esquemas quimioterápicos de menor morbimortalidade e pacientes com indicação de TCTH (procedimento normalmente associado a um maior risco de neutropenia, infecção e óbito). Além disso, o número de casos da amostra de casos é reduzido, talvez aumentando o “n”, os dados se tornassem mais semelhantes aos descritos na literatura sobre o tema.

5.2.3. Doenças hematológicas

Conforme estudo publicado em 2006, americanos leucêmicos que internam em função de NF, possuem uma chance de óbito na internação de 14,3%,

em comparação a 8,9% no caso do MM (KUDERER et al., 2006). Quando considerada a LMA, a doença hematológica de maior prevalência em nosso estudo, o RA de mortalidade na internação foi de 25%. Outras doenças com prevalência menor, como LLA e LNH, apresentaram RA de mortalidade na internação de respectivamente 37,5% e 31,25%. Tais dados são um tanto distoantes da literatura, possivelmente por trata-se de uma amostra de casos reduzida, particularmente em relação as patologias menos prevalentes.

Quando considerado a mortalidade na internação entre os grupos de doenças hematológicas, o risco de óbito no grupo IV (LMA, LLA, e LNH) foi de 27,7%. Já grupos III (AA, SMD, LMC fase blástica) e II (LNH, LH, LLC, LMC fase acelerada) de doenças hematológicas, o risco absoluto de óbito na internação foi respectivamente de 12,5 % e 11,1%. O grupo I de doenças hematológicas não apresentou nenhum registro de morte na internação. Quando calculado a significância das proporções de óbitos entre os grupos, o valor de p encontrado foi de 0,036, portanto, significativo. A literatura sobre o tema ratifica que pacientes com leucemias agudas, síndromes mielodisplásicas ou LNH de alto grau possuem maior chance de neutropenia febril e maior chance de óbito na internação, se comparado a outras doenças hematológicas ou tumores sólidos (KUDERER et al., 2006; HAMPSHIRE et al., 2009; FREIFELD et al, 2010).

5.2.4. Tratamento vigente das doenças hematológicas

Quando considerado apenas o tratamento quimioterapia, entre os 41 casos em vigência apenas desta modalidade de tratamento, foram registrados 8 óbitos, ou seja um RA de óbito na internação de 19,51%. Caggiano et al, (2005) em estudo americano registraram 8,2% de mortalidade em pacientes NF com leucemia, submetidos a quimioterapia e respectivamente 5.8% e 5.1% de mortalidade, em pacientes em vigência de quimioterapia para tratamento de LNH e LH (CAGGIANO at al., 2005).

Quando avaliados os 26 casos submetidos a TCTH nos últimos 30 dias (15 casos submetidos a transplante autólogo e 11 casos submetidos a transplante alogênico), o número de casos que faleceu durante a internação foi de 6, sendo 1 caso submetido a TCTH autólogo nos últimos 30 dias e 5 casos submetidos a TCTH

alogênico nos últimos 30 dias. Nesta ordem, o RA de óbito na internação calculado para cada condição foi respectivamente de 6,2% e 45,45%.

Numerosos estudos tem demonstrado um risco de óbito hospitalar maior em pacientes submetidos a TCTH alogênicos, em relação ao TCTH autólogos. No estudo de Hampshire et al, (2009) por exemplo, a taxa de óbito em pacientes submetidos a TCTH alogênico em comparação com TCTH autólogo foi de 55% contra 30% (p: 0,01), sendo atribuído este maior risco em função dos transplantados alogênicos apresentarem neutropenia mais grave e prolongada, se comparado aos pacientes submetidos ao TCTH autólogo (HAMPSHIRE et al., 2009).

Em relação aos 7 casos em vigência de outros tratamentos, ocorreu um óbito e este foi registrado em paciente em uso de Dosanitib, com LLA recidivada, já submetido no passado a TCTH alogênico há mais de 30 dias. O RA de óbito foi de 14,28%.

O RR de óbito dos pacientes submetidos à TMO alogênico em comparação as demais modalidades de tratamento foi 3 vezes maior, se calculado as proporções de óbitos na internação, sendo o p: 0,026, portanto significativo. Estes dados encontram-se de acordo com a literatura, pois ratificam que o transplante alogênico é, entre as opções de tratamento, a que imprime um maior risco de óbito ao paciente.

5.2.5. Grau de neutropenia e tempo de neutropenia

Pacientes com neutropenia severa e prolongada são particularmente mais suscetíveis à infecções graves. O risco de uma infecção se torna mais relevante quando a contagem de neutrófilos cai abaixo de 500cells/microL e em pacientes com quadro de neutropenia ≥ 7 dias ou maior que 10 dias (HUGHES et al., 2002; SHARMA, 2005; FREIFELD et al., 2010). Conforme Sharma et al, (2005), entre todos os fatores de risco, o número de neutrófilos circulantes é o mais relevante deles para infecção e, consequentemente, para óbito (SHARMA et al., 2005).

Quando analisamos os dados da presente pesquisa em relação a contagem de neutrófilos, não foi registrado nenhum óbito durante a internação, nos casos que apresentaram contagem de neutrófilos acima de 500 cel/mm3. Todos os casos que faleceram apresentaram, em algum momento da internação em estudo,

valores de neutrófilos abaixo de 100 cel/mm3. Em virtude da ausência de óbitos entre os pacientes com neutropenia leve e moderada, não foi possível o cálculo do RR e tampouco a análise estatística da variável.

Em relação ao tempo de neutropenia, o RA de mortalidade nos pacientes neutropênicos durante 15 dias ou mais, foi 1,56 vezes maior em relação àqueles que estiveram neutropênicos durante menor tempo, no entanto valor o p não foi significativo (p: 0,25).

É possível que, em uma amostra maior de pacientes, tanto a gravidade da neutropenia, quanto o tempo de neutropenia se relacionem positivamente com a mortalidade na internação, uma vez que a literatura sobre o tema e os dados coletados, refletem esta tendência (HUGHES et al, 2002; SHARMA et al., 2005, FREIFELD et al., 2010).

5.2.6. Afecções abdominais e anorretais

Em séries mais antigas, a mortalidade hospitalar descrita para pacientes NF com foco abdominal ou anorretal identificado era tão alta quanto 50% dos acometidos (MUSA et al., 1975; SCHIMPFF et al., 1972; GLASS et al. 1985; WADE et al., 1992). Em séries mais modernas, as taxas de mortalidade tem diminuído (0% a 16%) em virtude de uma melhora no atendimento de suporte, abordagem multidisciplinar, uso de antibioticoterapia adequada precoce e uso de intervenção cirúrgica seletiva (BAKER et al., 2014; SULLIVAN et al., 2015).

Artigos recentes publicados por Badgwell et al, (2009) e Morcos et al, (2013) descrevem taxas de óbito para focos anorretais em geral menores que 5% e credenciam esta melhora prognóstica, a introdução precoce da antibioticoterapia e abordagem cirúrgica no momento adequado (BADGWELL et al., 2009; MORCOS et al., 2013).

Estudo publicado por Badgwell et al, (2008) com 60 pacientes neutropênicos febris com dor abdominal, encontrou mortalidade de 30% em 30 dias, considerando todas as causas (BADGWELL et al., 2008). Série mais antiga publicada por Wade et al, (1992) que diagnosticou 22 pacientes com EN, descreve 14 óbitos com autópsia compatível com EN complicada em apenas 7 casos (WADE et al., 1992).

Quando considerado os 28 casos com foco abdominal, o risco absoluto de óbito foi de 32% na amostra em questão. Quando considerada a mortalidade na internação do foco perianal séptico e não séptico, o RA de óbito na internação foi respectivamente de 14,3% e 12,5%.

Comparando o RR de óbito na internação entre foco abdominal e foco perianal (séptico e não séptico), o valor encontrado foi de 2,46 e o valor de p encontrado foi de 0,078, muito próximo de ser significativo. Este dado encontra-se em acordo com a literatura, pois focos abdominais possuem maior capacidade de alterar a homeostase do indivíduo em relação a focos perianais; o que habitualmente resulta em taxas de óbitos mais elevadas de uma condição em relação a outra.

5.2.7. Tratamento das afecções abdominal ou anorretal

Artigo de Grewal et al, (1994) que compara o manejo cirúrgico versus o não cirúrgico em pacientes neutropênicos leucêmicos com foco anorretal identificado, não encontrou diferença estatística entre as taxas de mortalidade dos casos submetidos a cirurgia e não submetidos ao procedimento cirurgico (20% de óbito entre os operados e 18% de óbito entre os não operados) (GREWAL et al., 1994).

Badgwell et al, (2009) publicou uma série com 100 pacientes com neoplasias e infecções anorretais. Nesta série 42 pacientes foram tratados de forma conservadora (incluindo 22 pacientes com diagnóstico de abscesso) e 58 pacientes foram tratados de forma cirúrgica. Trombocitopenia foi associado a manejo não cirúrgico pelo risco de sangramento. Houve apenas 1 registro de morte, tendo ocorrido em paciente com síndrome de Fournier, dois dias após o desbridamento cirúrgico (BADGWELL et al., 2009).

Em relação ao foco abdominal não existem estudos randomizados ou de caso controle comparando o manejo cirúrgico versus, o conservador. O consenso atual sobre este grupo de pacientes advogada que a cirurgia deve ficar reservada para àqueles casos que evoluem com complicações da EN (perfuração, obstrução) ou refratariedade do tratamento conservador (WADE et al., 1992, GORSCHLÜTER et al., 2005).

Em nossa série de casos, dentre os 17 casos submetidos a tratamento cirúrgico da doença coloproctológica, a mortalidade na internação foi de 4 casos ou 23,52%. Entre os 4 casos que faleceram, dois foram submetidos a cirurgia por foco abdominal (um deles uma obstrução intestinal por brida, refratária a tratamento conservador, falecido 48 horas após a laparotomia exploradora com derivação intestinal, e o segundo caso falecido na sala de recuperação após videolaparoscopia diagnóstica, sem evidência de complicação). Os outros dois óbitos ocorreram entre casos operados para desbridamento extenso de síndrome de Fournier.

Dentre os 57 casos manejados conservadoramente, 11 casos faleceram e o RA de mortalidade na internação foi de 19,29%. O RR de óbito na internação comparando os casos submetidos a tratamento cirúrgico versus os submetidos a tratamento clinico, foi de 1,21, com valor de p encontrado não significativo.

5.2.8. Hemoculturas

O estudo elaborado por Klastersky et al, (2007) avaliou 2.142 eventos de neutropenia febril. Nele foi demonstrada significância estatística entre hemoculturas positivas e mortalidade: 10% de mortalidade na vigência de hemocultura positiva, contra 3% de mortalidade nos casos que possuem hemocultura negativa. Assim ele conclui que o isolamento de uma bactéria na hemocultura está diretamente associado com mortalidade (KLASTERSKY et al., 2007). Conforme artigo publicaddo por Mendes et al, (2012), o fato do paciente com infecção microbiologicamente documentada apresentar maior risco de óbito, pode estar relacionado com a baixa sensibilidade das culturas bacterianas que, quando positivas, associam-se a um quadro mais grave, atraso ou erro na terapia empírica (MENDES et al., 2012).

Em nosso estudo, entre os casos com hemoculturas com crescimento, foram registrados 8 óbitos em 29 casos, ou seja, RA de mortalidade na internação de 27%. Já entre os casos em que a hemocultura não apresentou crescimento, foram registrados 7 óbitos em 40 casos, com RA de mortalidade na internação de 17,5%. Entre os 6 casos em que a cultura não foi coletada, não ocorreu registro de morte durante a internação.

Quando calculado o RR de mortalidade entre aqueles casos com hemocultura com e sem crescimento, o valor encontrado foi de 1,57, e o valor de p

não significativo. É possível que em uma amostra maior de pacientes ocorresse significância estatística relacionada a presença de hemocultura com crescimento e óbito na internação.

5.2.8.1. Patógenos isolados nas hemoculturas

Taxas de mortalidade variam conforme o tipo de infecção, neste sentido a literatura registra que infecções causadas por germes gram negativos (particularmente os multirresistentes) e fungos possuem mortalidade superior, se comparada a mortalidade por germes gram positivos. Estudo publicado por Kuderer et al, (2006) demonstrou que a mortalidade total entre as bacteremias causadas por germes gram negativos foi de cerca de 34% e entre fungos, de quase 40% (KUDERER et al., 2006). Estudo sobre o tema publicado por Klastersky et al, (2007) somou 168 episódios de bacteremia causados por germes gram negativos e encontrou 18% de mortalidade; já, entre os 283 episódios computados entre os pacientes com bacteremia causada por germes gram positivos, a taxa de mortalidade foi de 5%. O estudo ainda registra que, em caso de bacteremias complexas (com foco infeccioso clínico claro), a mortalidade pode ser ainda mais elevada, que a registrada entre hemoculturas com crescimento de germes gram negativos. (KLASTERSKY et al., 2007).

Em nosso estudo, descartando àqueles pacientes em que a hemocultura não foi coletada, entre os 26 casos que apresentaram hemocultura com crescimento de germe gram negativo, 9 deles faleceram, ou seja, um RA de óbito na internação de 34,61%. Além disso, o único caso que apresentou hemocultura com crescimento para fungo, faleceu.

Não foi possível o cálculo do RR de óbito comparando germes gram negativos e positivos, em função do número reduzido de casos com crescimento de germes gram positivos na hemocultura (apenas 2 casos) e nenhum registro de óbito nesta população.

É possível que em uma amostra maior de pacientes ocorresse significância estatística relacionada ao crescimento de germes gram negativos na hemocultura e a ocorrência óbito na internação.

5.2.9. Tempo de Internação

Quando comparada a chance de óbito entre os casos que permaneceram tempo ≥ 22 dias internados, com tempo < 22 dias, o RR de óbito na internação foi de 1,79 e este valor não apresentou um valor de p significativo.

Estudo longitudinal em base de dados americana publicado por Kuderer et al, (2006) sobre mortalidade, morbidade e custos associados a neutropenia febril em pacientes com câncer, demonstrou que, entre todos os tipos de câncer estudados, as leucemias são as neoplasias com maior tempo médio e mediana de hospitalização (19,7 dias e 15 dias, respectivamente) e maior mortalidade durante a internação (14.3% + ou – 0,7%) (KUDERER et al., 2006).

5.2.3. Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes neutropênicos febris

Na prática clínica, particularmente nas unidades de tratamento intensivo (UTI), muitos escores foram desenvolvidos e refinados com o objetivo de quantificar a gravidade da doença, avaliar seu prognóstico, direcionar as intervenções terapêuticas e coordenar a distribuição de recursos. O sistema Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), por exemplo, utiliza dados fisiológicos, condições mórbidas prévias e informações relativas à natureza da doença atual para prever a probabilidade de óbito hospitalar de um paciente crítico. Tomando por base o escore APACHE, propusemos um escore prognóstico que visa estimar a chance de óbito na internação de pacientes neutropênicos febris, com foco abdominal ou anorretal diagnosticado. Assim como no escore de referência, elegemos a morte na internação como a variável dependente, por tratar-se de uma variável de fácil acesso, dicotômica (morrer ou sobreviver) e por ser este o defecho de maior interesse. Com base na literatura sobre o tema, na experiência clínica dos autores, nos dados que compõe a casuística e na análise dos cálculos do risco absoluto, relativo e análise estatística, foram selecionadas as seguintes variáveis independentes para compor o escore: tempo de neutropenia, diagnóstico da doença de base, número de neutrófilos, tratamento hematológico vigente e foco infeccioso abdominal ou anorretal.

De uma maneira geral no processo de construção de um escore, os dados selecionados são submetidos a discriminação e calibração, ferramentas estatísticas que demonstram respectivamente, o comportamento e confiabilidade dos resultados obtidos. No caso do escore APACHE IV, por exemplo, a discriminação encontrada ou área sob a curva ROC (AUC) é de 0,88 e a calibração, através da estatística de H-L, possui um valor de p>0,05 (ZIMMERMAN et al., 2006). No presente escore proposto, considerando o modelo logístico de probabilidade de óbito por nível do escore, o valor da AUC encontrada foi de 0,82 (0,72-0,93) e a estatística de H-L possui um valor de p>0,806. Sabidamente valores de curva AUC acima de 0,8 sugere um bom escore prognóstico e a estatística de H-L com valor de p> 0,05 reflete a confiabilidade do método proposto. Além disso, quando submetemos o escore a análise estatística, o mesmo demonstrou possuir mortalidade crescente, conforme a pontuação se eleva (teste exato de Fischer com valor de 0,001).

Quando consideradas as variáveis selecionadas para o escore, identificamos um peso maior dos acontecimentos relacionados a doença de base hematológica, em relação ao foco abdominal e anorretal. Tal fato pode ser explicado em função da gravidade das doenças hematológicas estudadas, e em razão do serviço de hematologia e TMO do HCFMRP-USP ser um centro de referência em pesquisa, diagnóstico e tratamento de doenças hematológicas, o que acaba por selecionar casos graves e refratários a terapêuticas menos agressivas.

Outra consideração relevante diz respeito às características: tempo de internação hospitalar, crescimento de germes na hemocultura e crescimento de germes gram negativos na hemocultura. Apesar de estarem relacionadas na literatura com desfechos desfavoráveis em episódios de neutropenia febril, não foram escolhidas para compor o escore de gravidade. Tal postura foi adotada por termos encontrado dificuldade em precisar o tempo de hospitalização associado somente ao episódio de neutropenia febril em estudo (particularmente em internações longas, em que um quadro infeccioso se sucedeu a outro) e a ausência de coleta da hemocultura em todos os episódios de neutropenia febril (KUDERER et al., 2006; KLASTERSKY et al., 2007; FREIFELD et al., 2010; KENG et al., 2013). Em futuros estudos sobre o tema e possíveis refinamentos deste escore, estas três características citadas merecem ser melhor avaliadas e eventualmente consideradas para compor o modelo prognóstico.

Entre as críticas que podemos estabelecer a este estudo está o fato do mesmo não ter sido concebido inicialmente como um estudo sobre escore de mortalidade. O propósito inicial era realizar uma compilação de dados sobre o tema em nossa amostra e compará-los com a literatura já publicada a respeito. No entanto, a medida que fomos nos aprofundando na coleta de dados e na revisão biliográfica, constatamos que a literatura com este enfoque era escassa, possuía amostra com número restrito de pacientes, e os dados descritos não continham nenhuma espécie de análise uni ou multivariada. Por este motivo, nos propusemos a estudar fatores relacionados a mortalidade hospitalar em nossa amostra e dispensamos o modelo de regressão logística inicial, partindo diretamente para a validação (discriminação e calibração) dos dados da amostra, nos moldes de um estudo piloto.

Uma segunda crítica que pode-se apontar a este estudo diz respeito ao fato de termos agregado em nossa casuística doenças auto-imunes, doenças benignas hematológicas e doenças malignas hematológicas. Os casos ocorridos em pacientes com doenças benignas hematológicas ou neurológicas possuem um grau de imunossupressão diferente das neoplasias e nem sempre compartilham da mesma evolução ou tratamentos consagrados para as doenças oncohematológicas. Particularmente no caso das doenças autoimunes, inúmeras teses, publicações, consensos e eventos sobre este tema promovidos e encabeçados pelo Prof. Júlio Cesar Voltarelli demonstraram que o tratamento de doenças autoimunes graves e refratárias poder ser realizado com sucesso através de TCTH, sendo este o ponto em comum com as demais patologias relacionadas (VOLTARELLI et al., 2002).

Este trabalho científico nasce em função de uma demanda cotidiana de avaliações coloproctológicas de pacientes neutropênicos febris internados para hematologia e TCTH do nosso hospital, com suspeita ou confirmação de foco infeccioso abdominal ou anorretal como sendo a causa da sua descompensação clínica. Ao nos deparamos com quadros muitas vezes de rápida evolução e alto índice de mortalidade hospitalar, associado a uma literatura escassa e restrita sobre o tema, optamos por levantar nossa própria casuística e estudá-la. Iniciamos este estudo com o objetivo de estudarmos retrospectivamente a evolução das doenças coloproctológicas nos pacientes neutropênicos febris do nosso hospital. Podemos considerar que este objetivo foi alcançado e superado, pois além de avaliarmos as características desta amostra e compará-la com a literatura sobre o tema, ainda

propusemos uma forma de predizer a mortalidade hospitalar neste grupo de pacientes. Com certeza novos estudos sobre o tema são necessários e o escore proposto necessita e deve ser validado em uma amostra maior e distinta de pacientes.

6 CONCLUSÃO

6.1. Análise da casuística

Em relação aos 74 casos estudados, a maioria dos casos ocorreu em pacientes do sexo masculino, com idade entre 21-30 anos, com tempo médio de internação de 27 dias. A LMA foi a doença hematológica de base mais comum, a maioria dos casos encontrava-se em vigência de quimioterapia no momento da avaliação, apresentavam neutropenia severa e tempo neutropenia ≥15 dias. Entre os focos infecciosos, a afeccção mais frequentemente diagnosticada foi a enterocolite neutropênica e a forma de terapêutica mais empregada contra o foco infeccioso, foi o tratamento clinico. A maioria das hemoculturas coletadas não apresentou crescimento, e 15 casos dos 74 estudados faleceram durante a internação em estudo.

6.2. Risco absoluto, risco relativo e análise estatística

Em relação ao risco relativo de mortalidade na internação, as variáveis: doença hematológica do grupo IV (LMA, LLA e LNH) e TCTH alogênico se relacionaram de forma estatisticamente significante com a variável dependente morte na internação. A variável foco abdominal de infecção esteve muito próxima de apresentar significância estatística.

6. 3. Escore de gravidade das afecções abdominais e anorretais em pacientes neutropênicos febris

O sistema de escore proposto permite predizer a chance de óbito durante a internação em pacientes hematológicos neutropênicos febris com foco abdominal e anorretal identificado.

REFERÊNCIAS

Abcarian, H. Anorectal infection: abscess-fistula. Clin Colon Rectal Surg. 2011;24(1):14–21.

Aksoy, DY, et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. Ann Oncol. 2007;18(1):183-189.

Alt B, Glass NR, Sollinger H. Neutropenic enterocolitis in adults. Review of the literature and assessment of surgical intervention. Am J Surg. 1985;149(3):405-8.

American Cancer Society: Cancer facts and figures 2014. Atlanta, 2014. Disponível em: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-andstatistics/annual-cancer-facts-and-figures/2014/cancer-facts-and-figures-2014.pdf. American Cancer Society, 2014. Last accessed July 11, 2016.

American Cancer Society. Non-Hodgkin Lymphoma Risk Factors. Atlanta, 2017. Disponível em: https://www.cancer.org/content/cancer/en/cancer/nonhodgkinlymphoma /causes risks-prevention/risk-factors/. Acesso em: 24 ago. 2017.

Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KJ. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantatio. Fourth edition, 2009.Ed Wiley-Blakwell

Badgwell BD, Cormier JN, Wray CJ, et al. Challenges in surgical management of abdominal pain in the neutropenic cancer patient. Ann Surg 2008;248(1):104-109

Badgwell BD, Chang GJ, Rodriguez-Bigas, MA et al. Management and outcomes of anorectal infection in the cancer patient. Ann Surg Oncol. 2009;16(10):2752–2758.

Baker B, Al-Salman M, Daoud F. Management of acute perianal sepsis in neutropenic patients with hematological malignancy. Tech Coloproctol. 2014;18(4):327-33.

Barnes SG, Sattler FR, Ballard JO. Perirectal infections in acute leukemia. Improved survival after incision and debridement. Ann Intern Med.1984;100(4):515-518.

Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. Crit Care Med 2003;31(1):104-112.

Bodey GP, Buckley M, Sathe YS. et al.Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leucemia. Ann Intern Med. 1966:64(2): 328-340.

Buyukasik Y, Ozcebe OI, Sayinalp N, et al. Perianal infections in patients with leukemia: importance of the course of netrophil count. Dis Colon Rectum, 1998;41(1): 81-85.

Caggiano V, Weiss, RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. Cancer 2005;103(9):1916-24.

Chindaprasirt J, Wanitpongpun C, Limpawattana P, Thepsuthammarat K, Sripakdee W, Sookprasert A. Mortality, length of stay, and cost associated with hospitalised adult cancer patients with febrile neutropenia. Asian Pacific J Cancer Prev, 2013;14(2):1115-1119

Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. N Engl J Med, 2006; 354(17):1813-1822.

De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5. A population-based study. Lancet Oncol, 2013; 15(1):23-34

De Brito D, et al. Acute right lower quadrant pain in a patient with leukemia. Ann Emerg Med, Jul 1998; 32(1):98-101.

Dworkin, B, Winawer, S J, Lightdale, C.J. Typhlitis. Report of a case with long-term survival and a review of the recent literature. Dig Dis Sci, 1981; 26(11):1032-37.

Engels EA. Early Infection in Bone Marrow Transplantation: Quantitative Study of Clinical Factors that Affect Risk. Clinl Infec Dis, 1999:28(2):256-66.

Ferlay, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods, and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer, 2015:136(5):359-386.

Freifeld, AG et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2010;52(4):427-431.

Gomez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. Clin Infect Dis, 1998;27(4):695–9.

Gorschlüter M, Mey U, Strehl J. et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. Eur J Haematol,2005;75(1):1–13.

Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International Staging System for multiple myeloma. J Clin Oncol, 2005;20(3):412-20.

Grewal H, Guillem JG, Quan SH, Enker WE, Cohen AM. Anorectal disease in neutropenic leukemic patients. Operative vs. nonoperative management. Dis Colon Rectum, 1994;37(11):1095-99.

Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipientes: recomenmendations of Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Infectious Disease Society of America (IDSA), American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). 2000;49(10):1-128. Disponível em https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm, último acesso em 03/09/2018.

Gupta V, Tallman MS, He W, Logan BR, Copelan E, Gale RP, et al. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable at diagnosis. Blood, 2010; 116(11):1839-48.

Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, Francis K, Harrison DA. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case MI Programme Database. Critical Care, 2009,13(4):1-17

Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. Tradução e revisão técnica Renato Failace- Sétima edição.-Porto Alegre: Artmed,2018

Hoffman R, Benz EJ, Silberstein L.E, et al. Hematology Basic Principles and Pratice. Sétima Edição: Elsevier,2017

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.

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.

I.N.C.A. Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2018. p.42-43 e p.45-46, 2017. Ùltimo acesso em 20 de maio de 2018.

Katz, JA et al. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. Cancer, 1990; 65 (4):1041-47.

Kirkpatrick, ID, Greenberg, HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. Radiology, 2003;226 (3): 668-74.

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(1):51-9.

Klastersky J, Awda A, Paesmans M, Aoun M. Febrile Neutropenia: a critical review of the initial management. Crit Rev Onco Hematol, 2011;78(3):185-94.

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.

Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. Blood, 2001;98(6):1752-9.

Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al: Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer, 2006;106(10):2258-66.

Nesher L, Kenneth VI. Rolston. Neutropnenic Enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of agressive chemotherapy. Clin Infect Dis, 2013;56(5):711-17.

Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M. Epidemiology and outcome of bacteraemia in neutropenic patients in a single institution from 1991–2012. Epidemiol Infect, 2015;143(4):734-40.

Martins HS, Neto RAB, Neto AS, Velasco IT. Emergências Clínicas: abordagem prática. Disciplina de Emergências Clínicas Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Sétima edição. Editora Manole, 2012.

Mendes ET, Dulley F, Basso M, Batista MV, Coracin F, Guimarães T, Shikanai-Yasuda MA, Levin AS, Costa SF. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. International Journal of Infectious Diseases, 2012;16 (6):424-8.

Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukemia in 184 countries: a population-based study. Lancet haematol 2018;5(1):14-24

Moreau M, Klastersky J, Schwarzbold A, Muanza F, Georgala A, Aoun M, Loizidou A, Barette, Costantini M, Delmelle A. General chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. Annal Oncol, 2009:20(3)513–51.

Morcos, B, Amarin, R, Abu Sba, A, Al-Ramahi, R, Abu Alrub, Z, Salhab, M. Contemporary management of perianal conditions in febrile neutropenic patients. Eur J Surg Oncol, 2013;39(4):404–40.

Musa MB, Katakkar SB, Khaliq A. Anorectal and perianal complications of hematologic malignant neoplasms. Can J Surg, 1975;18(1):579-83.

Myint H, Lucie NP: The prognostic significance of the CD34 antigen in acute myeloid leukaemia. Leuk Lymphoma, 1992;7(1): 425-9.

Nucci M, Marr K, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, Voltarelli JC, Colombo AL, Imhof A, Pasquini R, Maiolino A, Souza CA, Anaissie E. Systemic Fusarium Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clin Infec Dis, 2004;38(9):1237-42.

Orfao A, Schmitz G, Brando B, Ruiz-Arguelles A, Basso G, Braylan, et al. Clinically Useful Information Provided by the Flow Cytometric Immunophenotyping of Hematological Malignancies: Current Status and Future Directions. Clin. Chem, 1999;45(10):1708-17.

Petersen SL. Alloreactivity as therapeutic principle in the treatment of hematologic malignancies. Studies of clinical and immunologic aspects of allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. Dan Med Bull, 2007;54(2):112-39.

Passweg J, Baldomero H, Stern M, Bargetzi M, Ghielmini M, Leibundgut K, Duchosal M, Hess U, Seger R, Buhrfeind E, Schanz U, Gratwohl A; Swiss Blood and Marrow Stem Cells Transplant Group (SBST). Hematopoietic stem cell transplantation in Switzerland: a comprehensive quality control report on centre effect. Swiss Med Wkly. 2010;140(23-24):326-34

Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. Annals of Oncology, 2007;18(1):3-8

Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. World Journal of Gastroenterology, 2017;23(1):42-7.

Rowe JM, Optimal induction and post remission therapy for AML in first remission. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2009: 396-405.

Salazar R, Solá C, Maroto P, Tabernero1 JM, Brunet1 J, Verger G, et al. Infectious complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant,1999;23(1):27–33.

Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczek B, Gragera RM, Maynadié M, Monnereau A, Osca-Gelis G, Visser O, De Angelis R, the EUROCARE 5 Working Group. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997-2008 by region and age: results of EUROCARE 5, a population-based study. Lancet Oncology 2014;15(9):931-942.

Schimpff SC, Wiernik PH, Block JB. Rectal abscesses in cancer patients. Lancet. 1972;300(7782):844-7.

Shaked AA, Shinar E, Freund H. Managing the granulocytopenic patient with acute perianal inflammatory disease. Am J Surg. 1986;152(5):510–2.

Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies J Postgrad Med, 2005;51(1):42-8.

Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical Presentation of Infection in Granulocytopenic Patients. Arch Intern Med, 1975;135(5):715–719.

Souza Viana L, Serufo JC, Costa Rocha MO, Costa RN, Duarte RC. Performance of a modified MASCC index score for indentifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer, 2008;16(7):841- 6.

Sullivan M, Patrick S. et al. Management of anorectal and intra-abdominal infections in the neutropenic cancer patient. Current Problems in Cancer, 2015;39(5):274- 328.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H eds.World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC; 2008.

Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 2018;36(14):1443-53.

Urban, D R; Rotstein, O D.Typhlitis. TYPHLITIS, Review Article Article de revue. Can J Surg, 1999;42(6):415-419.

Van Vliet MJ, Harmsen HJM. The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis. PLoS Pathogens, 2010;6 (5):1-7.

Voltarelli JC, Transplante de células tronco hematopoéticas auto-imunes no Brasil, 2002, Revista Brasileira Hematologia/Hemoterapia, 2002; 24(1):9-13.

Wade DS, Nava HR, Douglass HO, Jr. Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. Cancer,1992;69(1):17-23

Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Cronic Heath Evalution (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for toda’s critivally ill patients. Crit Care Med, 2006:34(5)297-310.

Zuckerman T, Rowe JM. Transplantation in Acute Myeloid Leukemia; Hematol Oncol Clin N Am, 2014; 28(6) 983-994.

ANEXOS

Anexo A – Aprovação do Comite de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Desde 1956 60 ANOS COMPROMISSO E DEDICAÇÃO À VIDA

HC FMRP-USP RIBEIRÃO PRETO

Ribeirão Preto, 10 de fevereiro de 2017

Ofício nº 419/2017
CEP/MGV

Prezado Pesquisador,

O trabalho intitulado **"MANEJO CLÍNICO E CIRÚRGICO DE DOENÇAS COLO-PROCTOLÓGICAS EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS. SISTEMATIZAÇÃO E PROPOSTA DE ESCORE DE GRAVIDADE"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 443ª Reunião Ordinária realizada em 06/02/2017 e enquadrado na categoria: APROVADO, bem como a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP nº 1116/2017.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

Marcia Villanova

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
OMAR FERES
Departamento de Cirurgia e Anatomia

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733: IRB-0000218б ε
Registro Plataforma Brasil /CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br