**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO**

RAFAEL FERNANDO MENDES BARBOSA

**Neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos a
tratamento quimioterápico adjuvante**

Ribeirão Preto

2018

RAFAEL FERNANDO MENDES BARBOSA

**Neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos a
tratamento quimioterápico adjuvante**

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Ciências,
Programa de Pós-Graduação Enfermagem
Fundamental

Área de concentração: Enfermagem

Linha de pesquisa: O cuidar de adultos e idosos

Orientadora: Profa. Dra. Namie Okino Sawada

Ribeirão Preto

2018

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

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Biblioteca e Documentação da
Prefeitura do Campus Administrativo de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo

Barbosa, Rafael Fernando Mendes

Neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos a tratamento
quimioterápico adjuvante. Ribeirão Preto, 2018.

86 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP.
Área de concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Namie Okino Sawada

1. Neutropenia. 2. Neoplasias Colorretais. 3. Incidência. 4. Epidemiologia. 5. Protocolos de
Quimioterapia Combinada Antineoplásica.

BARBOSA, Rafael Fernando Mendes

Neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem Fundamental

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIAS

A DEUS,

por sua presença constante em minha vida, concedendo-me saúde, força e sabedoria nos momentos difíceis dessa jornada.

Aos meus pais Francisco e Margarida,

pelo dom de minha vida, sempre presentes nas horas de sufoco e angustias, privando sempre de seus sonhos em favor dos meus.

Aos meus irmãos Luciene e Raul,

pelo apoio, incentivo e vibração a cada conquista de minha vida, por serem meus melhores amigos e companheiros fiéis.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Profa. Dra. Namie Okino Sawada pelo apoio, paciência, por sua valiosa contribuição na construção e desenvolvimento deste estudo e por ter acreditado em mim desde o início dessa jornada, onde no início o desejo em cursar o Mestrado parecia algo distante e impossível de ser concretizado, tornando-se parte fundamental desta conquista.

Aos meus familiares, pelo amor incondicional de cada um de vocês. Não trocaria nem escolheria viver em outra família por nada. Amo vocês!

Aos amigos, pela ajuda e auxílio nos momentos de extrema necessidade e dúvidas na realização deste estudo e também da vida. Obrigado pelas palavras de conforto e incentivo.

Aos meus amigos, Deise e Evandro, pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas. Obrigado pelo carinho, paciência e amizade. A convivência com vocês dia a dia foi uma das melhores experiências de minha vida. Que nossa amizade dure por muitos e muitos anos.

Aos amigos do grupo de estudo e pesquisa Amanda, Bruna, Fernando, Juliana, Karina, Mayara, pela amizade, apoio, auxílio e incentivo.

À Profa. Dra. Helena Megumi Sonobe e Profa. Dra. Thaís de Oliveira Gozzo, pela valiosa contribuição no exame de qualificação deste estudo.

À Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, aos professores e funcionários dessa instituição que contribuíram direta e indiretamente com a construção deste estudo. Muito obrigado pelo conhecimento compartilhado.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que permitiu a realização deste estudo, sendo um campo constante de aprendizagem, compreendendo a importância da ciência para o aperfeiçoamento no cuidado.

*“Na minha vida nem tudo acontece
Mas quanto mais a gente rala, mais a gente cresce
A vida me ensinou a nunca desistir
Nem ganhar, nem perder, mas procurar evoluir*

*História, nossas histórias
Dias de luta, dias de glória
Histórias, nossas histórias
Dias de luta, dias de glória...”*

Composição:
Charlie Brown Jr.

RESUMO

BARBOSA, R. F. M. **Neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante**. 2018. 86f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

O tratamento quimioterápico do câncer de cólon e reto pode provocar efeitos adversos que limitam a efetividade da terapia e tem grande impacto nos resultados finais do tratamento, sendo a neutropenia a toxicidade hematológica mais comum decorrente do tratamento quimioterápico. O presente estudo teve como objetivos identificar a ocorrência de neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e avaliar o risco para o desenvolvimento de neutropenia febril (NF) de acordo com o índice de risco da Associação Multinacional de Cuidados de Assistência ao Câncer (MASCC), em pacientes que apresentaram neutropenia durante o tratamento quimioterápico. Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo, realizado por meio da revisão de 60 prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de cólon e reto submetidos ao tratamento quimioterápico com 5-fluorouracil, ácido folínico e oxaliplatina (FLOX), seguidos no ambulatório de Coloproctologia deste referido hospital, entre os anos de 2010 a 2017. Foi realizada a avaliação dos resultados laboratoriais a cada semana do tratamento quimioterápico nos pacientes elegíveis para este estudo. A idade média dos participantes foi de 63,8 anos. 34 pacientes (56,7%) eram do sexo masculino. A maioria 50 (83,3%) era da raça branca. Quanto ao estado civil 37 (61,7%) eram casados. O tipo de neoplasia mais frequente foi o adenocarcinoma de reto, representado por 38 (63,3%) pacientes, seguido pelo adenocarcinoma de cólon com 22 (36,7%). Os estadiamentos clínicos mais observados foram o IIIB em 18 (30%) pacientes, seguido do IVa em 16 (26,7%). Foi analisado um total de 146 ciclos de quimioterapia com uma média de 2,5 ciclos por paciente, e 876 semanas de tratamento quimioterápico. Dos 60 pacientes participantes no estudo, 41,7% apresentaram neutropenia em algum momento do tratamento quimioterápico. Entre estes 60 pacientes, 21,6% apresentaram um episódio de neutropenia, dois episódios foram observados em 13,3%, quatro episódios em 3,4% e, 3,4% dos pacientes desenvolveram seis episódios de neutropenia. No total, foram identificados 49 episódios de neutropenia. Registrou-se 67 atrasos entre as semanas de tratamento com uma média de 5,02 dias. A redução de doses foi utilizada em 30 pacientes, com um total de 40 ciclos e 218 semanas de tratamento reduzidos, e a suspensão do tratamento ocorreu em 21 pacientes, totalizando 57 semanas de tratamento com suspensão de 27 ciclos. A neutropenia neste estudo esteve entre os principais motivos para os atrasos, reduções de dose e suspensão do tratamento quimioterápico. Quanto a avaliação de risco para o desenvolvimento de NF, 23 pacientes (84%) apresentaram baixo risco, 2 (8%) apresentaram alto risco e 2 (8%) apresentaram baixo e/ou alto risco concomitantemente. Os resultados deste estudo evidenciam que a neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto em tratamento quimioterápico tem uma incidência relativamente baixa em seus diferentes graus, possui baixo risco para o desenvolvimento de NF, e sugere a elaboração e implantação de instrumentos nos serviços de saúde que forneçam o melhor registro de informações da incidência de neutropenia, evitando sua subnotificação.

Palavras-chave: Neutropenia; Neoplasias Colorretais; Incidência; Epidemiologia; Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica.

ABSTRACT

BARBOSA, R.F. M. Neutropenia in patients with colon and rectal cancer who underwent adjuvant chemotherapeutic treatment. 2018. 86pp. Dissertation (Master Degree) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

The chemotherapeutic treatment of colon and rectal cancer can entail adverse effects that limit the effectiveness of the therapy and have a great impact on the final results of the treatment, where neutropenia is the most common hematological toxicity resulting from the chemotherapeutic treatment. This study was aimed to identify the occurrence of neutropenia in patients with colon and rectal cancer who underwent adjuvant chemotherapeutic treatment at the Clinical Hospital of the Ribeirão Preto Medical School, which belongs to the University of São Paulo (HCFMRP-USP), and to assess the development of febrile neutropenia (FN), according to the risk index of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), in patients who had neutropenia during the chemotherapeutic treatment. This is a descriptive and retrospective study, which was performed through the review of 60 medical charts of patients diagnosed with colon and rectal cancer who underwent chemotherapeutic treatment with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin (FLOX) and were monitored at the outpatient clinic of Coloproctology of this hospital between 2010 and 2017. We performed the assessment of the laboratory results of the chemotherapeutic treatment in patients allowable for this study on a weekly basis. The average age of participants was 63.8 years. A total of 34 patients (56.7%) were male. Most, 50, (83.3%) were white. As for marital status, 37 (61.7%) were married. The most frequent type of neoplasm was rectal adenocarcinoma, represented by 38 (63.3%) patients, followed by colon adenocarcinoma with 22 (36.7%). The most observed clinical staging were IIb, 18 (30%) patients, followed by IVa, 16 (26.7%). We analyzed a total of 146 chemotherapeutic cycles, with an average of 2.5 cycles per patient, and 876 weeks of chemotherapeutic treatment. Of the 60 patients participants in the study, 41.7% had neutropenia at some time over the chemotherapeutic treatment. Among these 60 patients 21.6% had one episode of neutropenia, two episodes were observed in 13.3%, four episodes in 3.4%, and 3.4% of the patients developed six episodes of neutropenia. Altogether, 49 episodes of neutropenia were identified. We noted 67 delays among the treatment weeks, with an average of 5.02 days. Dose reduction was used in 30 patients, with a total of 40 cycles and 218 weeks of treatment reduced, and treatment suspension happened to 21 patients, totaling 57 treatment weeks with 27 suspension cycles. In this study, neutropenia was among the main reasons for the delays, dose reductions, and suspension of chemotherapeutic treatment. As for the risk assessment for the development of FN, 23 patients (84%) showed low risk, 2 (8%) showed high risk and 2 (8%) showed low and/or high risk concomitantly. The results of this study highlight that neutropenia in patients with colon and rectal cancer undergoing chemotherapeutic treatment has a relatively low incidence in its different stages, has low risk for the development of FN, in addition to suggesting the preparation and implementation of instruments capable of providing the best record of information on the incidence of neutropenia in health services, thus avoiding its underreporting.

Keywords: Neutropenia; Colorectal Neoplasms; Incidence; Epidemiology; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols.

RESUMEN

BARBOSA, R. F. M. **Neutropenia en pacientes con cáncer de colon y recto sometidos a tratamiento quimioterápico adyuvante**. 2018. 86f. Disertación (Maestría) – Escuela de Enfermeira de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

El tratamiento quimioterápico del cáncer de colon y recto puede provocar efectos adversos que limitan la efectividad de la terapia y tiene gran impacto en los resultados finales del tratamiento, siendo la neutropenia la toxicidad hematológica más común derivada del tratamiento quimioterápico. El presente estudio tuvo como objetivos identificar la ocurrencia de neutropenia en pacientes con cáncer de colon y recto sometidos a tratamiento quimioterápico adyuvante del Hospital de las Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo (HCFMRP-USP) y evaluar el riesgo para el desarrollo de neutropenia febril (NF) de acuerdo con el índice de riesgo de la Asociación Multinacional de Atención de Asistencia al Cáncer (MASCC), en pacientes que presentaron neutropenia durante el tratamiento quimioterápico. Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, realizado por medio de la revisión de 60 prontuarios de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto sometidos al tratamiento quimioterápico con 5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino (FLOX), seguidos en el ambulatorio de Coloproctología de éste en el hospital, entre los años 2010 a 2017. Se realizó la evaluación de los resultados de laboratorio cada semana del tratamiento quimioterápico en los pacientes elegibles para este estudio. La edad media de los participantes fue de 63,8 años. 34 pacientes (56,7%) eran del sexo masculino. La mayoría 50 (83,3%) era de la raza blanca. En cuanto al estado civil 37 (61,7%) estaban casados. Se realizó la evaluación de los resultados de laboratorio cada semana del tratamiento quimioterápico en los pacientes elegibles para este estudio. La edad media de los participantes fue de 63,8 años. 34 pacientes (56,7%) eran del sexo masculino. La mayoría 50 (83,3%) era de la raza blanca. En cuanto al estado civil 37 (61,7%) estaban casados. El tipo de neoplasia más frecuente fue el adenocarcinoma de recto, representado por 38 (63,3%) pacientes, seguido por el adenocarcinoma de colon con 22 (36,7%). Los estadios clínicos más observados fueron el IIIb en 18 (30%) pacientes, seguido del IVa en 16 (26,7%). Se analizó un total de 146 ciclos de quimioterapia con una media de 2,5 ciclos por paciente, y 876 semanas de tratamiento quimioterápico. De los 60 pacientes participantes en el estudio, el 41,7% presentó neutropenia en algún momento del tratamiento quimioterápico. De éstos 60 pacientes, el 21,6% presentó un episodio de neutropenia, dos episodios se observaron en un 13,3%, cuatro episodios en el 3,4% y el 3,4% han desarrollado seis episodios de neutropenia. En total, se identificaron 49 episodios de neutropenia. Se registraron 67 retrasos entre las semanas de tratamiento con una media de 5,02 días. La reducción de dosis fue utilizada en 30 pacientes con un total de 40 ciclos y 218 semanas de tratamiento reducidos, y la suspensión del tratamiento ocurrió en 21 pacientes, totalizando 57 semanas de tratamiento con suspensión de 27 ciclos. La neutropenia en este estudio estuvo entre los principales motivos para los retrasos, reducciones de dosis y suspensión del tratamiento quimioterápico. En cuanto a la evaluación de riesgo para el desarrollo de NF, 23 pacientes (84%) presentaron bajo riesgo, 2 (8%) presentaron alto riesgo y 2 (8%) presentaron bajo y / o alto riesgo concomitantemente. Los resultados de este estudio evidencian que la neutropenia en pacientes con cáncer de colon y recto en tratamiento quimioterápico tiene una incidencia relativamente baja en sus diferentes grados, tiene bajo riesgo para el desarrollo de NF, y sugiere la elaboración e implantación de instrumentos en los servicios de salud que proporcionan el mejor registro de informaciones de la incidencia de neutropenia, evitando su subnotificación.

Palabras clave: Neutropenia; Neoplasias Colorrectales; Incidencia; Epidemiología; Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo idade, sexo, raça, estado civil e óbito. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).....	48
Tabela 2:	Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo tipo de neoplasia, biópsia, tipo e local da biópsia e estadiamento da doença. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).....	49
Tabela 3:	Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo a quantidade de ciclos de quimioterapia realizados. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).....	50
Tabela 4:	Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo o tempo de tratamento. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).....	51
Tabela 5:	Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo o número de episódios neutropênicos observados. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).....	51
Tabela 6:	Distribuição do número de episódios de neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo o grau de toxicidade. Ribeirão Preto, 2018 (N=49).....	52
Tabela 7:	Episódios neutropênicos observados em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo a semana e ciclo de quimioterapia. Ribeirão Preto, 2018 (N=49).....	52
Tabela 8:	Episódios neutropênicos observados em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo grau de neutropenia e ciclo de quimioterapia. Ribeirão Preto, 2018 (N=49).....	52
Tabela 9:	Episódios neutropênicos registrados em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo grau de neutropenia entre as semanas e ciclos de quimioterapia. Ribeirão Preto, 2018 (N=49).....	53
Tabela 10:	Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo as intercorrências registradas. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).....	54
Tabela 11:	Distribuição do número de motivos de atrasos registrados entre os pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX. Ribeirão Preto, 2018(N= 67).....	54

Tabela 12:	Distribuição do número de motivos de atrasos entre os ciclos e semanas de quimioterapia, registrados entre os pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX. Ribeirão Preto, 2018 (N=67).....	55
Tabela 13:	Distribuição do número de motivos das reduções, segundo o ciclo de tratamento. Ribeirão Preto, 2018 (N=40).....	56
Tabela 14:	Distribuição do número de motivos reduções entre os ciclos e semanas de quimioterapia, registrados entre os pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX. Ribeirão Preto, 2018 (N=876).....	57
Tabela 15:	Distribuição do número de suspensões entre as semanas de quimioterapia, registrados entre os pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX. Ribeirão Preto, 2018 (N=54).....	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Estadiamento das neoplasias por meio do Sistema TNM (UICC/AJCC).....	26
Quadro 2:	Agrupamento por estádios das neoplasias por meio do Sistema TNM (UICC/AJCC).....	26
Quadro 3:	Graduação Histopatológica.....	27
Quadro 4:	Esquemas de tratamento quimioterápico para câncer de cólon e reto.....	30
Quadro 5:	Reações adversas causadas pelas drogas e/ou esquemas quimioterápicos para tratamento do câncer de cólon e reto.....	32

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo o risco para o desenvolvimento de neutropenia febril. Ribeirão Preto, 2018 (N=25).....59
- Figura 2:** Distribuição das frequências do índice de risco MASCC entre os episódios de neutropenia. Ribeirão Preto, 2018 (N=49).....59

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU	Fluorouracil
AF	Ácido folínico
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANC	Contagem absoluta de neutrófilos
ASCRS	American Society of Colon and Rectal Surgeons
CAPOX	Capecitapina e Oxaliplatina
CEA	Exame antígeno carcinoembrionário
CTCAE	Toxicity Criteria for Adverse Events
DataSUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EERP-USP	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUA	Estados Unidos da América
FAP	Polipose adenomatosa familiar
FOLFIRI	Fluorouracil, Ácido Folínico e Irinotecano
FOLFOX	Fluorouracil, Ácido Folínico e Oxaliplatina
FOLFOXIRI	Fluorouracil, Ácido Folínico, Oxaliplatina e Irinotecano
G-CSFs	Fatores estimuladores de colônias de granulócitos
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HNPCC	Câncer colorretal hereditário sem polipose
IARC	International Agency for Research of Cancer
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IDSA	Infection Diseases Society of America
IFSULDEMINAS	Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais
MASCC	Multinational Association for Supportive Care of Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NF	Neutropenia febril
OMS	Organização Mundial da Saúde
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
RHC	Registros Hospitalares de Câncer

SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
TEGAFIRI	Tegafur/Uracil, Ácido Folínico e Irinotecano
UICC	International Union Against Cancer
XELIRI	Capecitabina e Irinotecano
XELOX	Capecitabina e Oxaliplatina

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	18
2. INTRODUÇÃO.....	21
2.1. Epidemiologia do Câncer.....	21
2.2. O Câncer de Cólon e Reto.....	22
2.2.1. Fatores de risco e prevenção.....	23
2.2.2. Manifestações clínicas.....	23
2.2.3. Diagnóstico e estadiamento.....	24
2.2.4. Tratamento.....	27
2.3. Neutropenia e Neutropenia Febril.....	33
2.4. Índice de Risco MASCC.....	37
2.5. Neutropenia e câncer de cólon e reto.....	39
2.6. Relevância do estudo.....	40
3. OBJETIVOS.....	41
4. METODOLOGIA.....	42
4.1. Tipo de estudo.....	42
4.2. Local e período do estudo.....	42
4.3. Procedimento de coleta de dados.....	43
4.4. População e amostra.....	44
4.5. Variáveis do estudo.....	44
4.6. Coleta de dados.....	45
4.6.1. Instrumento de coleta de dados.....	45
4.7. Organização e análise dos dados.....	46
4.8. Aspectos éticos.....	46
5. RESULTADOS.....	48
5.1. Caracterização da amostra.....	48
5.2. Dados sobre a doença.....	49
5.3. Tratamento quimioterápico.....	50
5.4. Neutropenia e intercorrências durante o tratamento para o câncer de cólon e reto.....	51
6. DISCUSSÃO.....	60
7. CONCLUSÃO.....	67

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
REFERÊNCIAS.....	69
ANEXOS.....	76
APÊNDICES.....	83

1. APRESENTAÇÃO

Ao final do ano de 2011 encontrava-me formado como Bacharel em Enfermagem, sem nenhuma perspectiva de trabalho, e qual caminho seguir verdadeiramente. Após diversas tentativas frustradas de inserção no mercado de trabalho, talvez pela pouca idade e pela falta de experiência, em maio de 2013 iniciei minha atividade profissional como Enfermeiro Assistencial na Santa Casa de Misericórdia de Passos – MG.

A Santa Casa de Misericórdia de Passos é um hospital regional de caráter filantrópico que atende toda a população do sudoeste de Minas Gerais, composta por um corpo clínico altamente especializado e equipamentos modernos. Como instituição filantrópica, 70% dos seus pacientes são atendidos pelo Sistema Único de Saúde, e a maioria dos leitos do hospital está disponível a esta população, constituída na sua maioria, de pessoas carentes.

O desenvolvimento de minhas atividades profissionais neste referido hospital, decorreu durante 04 anos até o meu desligamento, no mesmo local de trabalho, ou seja, em uma unidade de internação hospitalar com pacientes que possuíam convênios hospitalares (planos de saúde) e/ou particulares.

Por se tratar de uma unidade de clínica geral com características diferentes dos demais presentes no hospital, pude vivenciar a assistência de enfermagem em diversas clínicas concentradas em um único local, tais como: clínica médica, cirúrgica, pediátrica, obstétrica e oncologia, sendo esta última a que me despertou o interesse em atuar com maior dedicação, por meio das dúvidas e desafios surgidos no processo de trabalho referente às características e problemas específicos da oncologia que não são abordados na graduação. Além dos medos, angústias e anseios apresentados pelos pacientes e familiares frente ao diagnóstico e enfrentamento da doença.

A oncologia é uma especialidade médica de alta complexidade, altamente presente nos serviços de saúde, em especial no ambiente hospitalar. Desse modo, é fundamental que as Instituições de Ensino Superior reformulem suas estratégias de ensino e prioridades para a formação de profissionais que prestarão assistência a uma população que cresce rapidamente e que cada vez mais procura os serviços de saúde para o atendimento de suas necessidades. Portanto, é imprescindível uma reflexão acerca da formação inicial do enfermeiro (CALIL; PRADO, 2010), uma vez que especialidades como oncologia ainda não estão inseridas no projeto político pedagógico de várias escolas de enfermagem no Brasil.

O trabalho diário com estes pacientes fez-se necessário a busca pelo conhecimento, a fim de proporcionar avanços na qualidade da assistência de enfermagem por mim prestada, alinhado ao conhecimento técnico e científico, e em consonância com os preceitos éticos, bioéticos e legais da enfermagem.

O enfermeiro oncológico deve atuar ativamente em todo o processo, desde a prevenção, diagnóstico, tratamento e na reabilitação do paciente oncológico. Sendo indispensável manter-se atualizado e em constante aperfeiçoamento no intuito de acompanhar o desenvolvimento de sua área e promover treinamento e orientação da equipe de enfermagem, uma vez que o paciente permanece com esses profissionais, por vários e prolongados períodos de sua internação. Um profissional de enfermagem de excelente nível técnico-científico e eficiente equilíbrio emocional é essencial para o paciente oncológico, sobretudo para os terminais. O profissional deve aprender a enxergá-los como ser humano, respeitando sua individualidade e sua identidade (PAIVA, 2006).

Assim, diante de todos os desafios surgidos durante a minha prática profissional nesse referido hospital, despertou em mim o interesse de buscar mais conhecimento a respeito da temática. Desta maneira, procurava sempre ler artigos, livros, manuais, guidelines que retratavam a temática, de modo a contribuir com a minha prática assistencial, e desde então não parei mais.

Em 2016 iniciei a pós-graduação lato sensu em Enfermagem Oncológica no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais (IFSULDEMINAS) – campus Passos e percebi que somente a especialização não seria suficiente com o meu desejo e a necessidade em aprofundar mais sobre a Oncologia e suas complicações. Após a discussão com uma amiga que cursava a especialização e mestrado na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP) concomitantemente, a mesma me orientou a tentar ingressar no programa de pós-graduação da escola, uma vez que tinha comentado com ela o interesse em realizar mestrado futuramente.

Assim, deu-se início minha jornada para o ingresso no Mestrado e execução deste estudo. Após várias tentativas sem sucesso de contato com orientadoras para o ingresso no programa, consegui com que a Profa. Dra. Namie Okino Sawada me atendesse, e desta maneira pude expressar para ela o meu interesse em cursar o mestrado e o objeto de estudo que pretendia investigar. A mesma me deu várias sugestões e ao final estabelecemos o início da construção deste estudo.

Com isso, em seguida candidatei-me ao processo seletivo para o mestrado, obtendo êxito ao final do processo com a aprovação, e em 2017 comecei a exercer as atividades referentes ao mestrado. Para a construção deste trabalho, tive a oportunidade de estreitar diversas amizades, cursar disciplinas pertinentes para a execução deste estudo, trocar experiências com outros alunos, e ter uma grande aproximação com a professora Namie que nas várias reuniões de orientação, com discussões muito ricas e após exaustivas leituras foram extremamente relevantes para a construção deste estudo. Também tive a oportunidade de participar do Grupo de Estudo de Reabilitação dos Pacientes Cirúrgicos e Oncológicos-GERPCO, coordenado pela professora Namie, com atendimentos aos pacientes com câncer em tratamento quimioterápico, onde são proporcionadas terapias complementares com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais do tratamento convencional. Este foi um período marcado por um grande crescimento pessoal e profissional, e ganho de habilidades relacionadas ao exercício acadêmico.

Essa pesquisa tem como objeto de estudo buscar evidências embasadas em dados empíricos, a respeito da ocorrência de neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante, os resultados obtidos irão contribuir para a prática assistencial.

2. INTRODUÇÃO

2.1. *Epidemiologia do Câncer*

Nas últimas décadas, o grande problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento concentra-se no câncer, conhecido como uma doença crônica degenerativa cujo crescimento desordenado de células invade tecidos e órgãos que se dividem aceleradamente. Estas tendem a ser agressivas e incontroláveis determinando a formação de tumores malignos com potencial para desenvolver metástases em diferentes órgãos do corpo (INCA, 2016).

Muitos são os fatores que explicam o aumento do surgimento do câncer na população, como: as transformações globais que modificam o estilo de vida adotado, à crescente urbanização e adoção de novas formas de produção de bens e serviços, os novos padrões de consumo, e o prolongamento da expectativa de vida relacionado à evolução da medicina, os avanços nos métodos diagnósticos que por meio de ações de promoção e recuperação da saúde proporcionam este crescimento. Estatísticas mostram que o impacto global da doença dobrou nos últimos 30 anos, e metade dos casos novos e cerca de dois terços dos óbitos, no mundo, ocorrerão nos países de médio e baixo desenvolvimento (INCA, 2017).

A *International Agency for Research of Cancer* (IARC) é integrada à Organização Mundial da Saúde (OMS) e em 2014 elaborou o Relatório Mundial do Câncer, onde foram descritos vários aspectos de investigação e controle do câncer, devido ao crescimento acelerado deste. O câncer deverá ser tratado como um problema de saúde pública que necessita intervenções imediatas (IARC, 2014).

No Brasil, os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) em conjunto com os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS) constituem o eixo de vigilância sobre o câncer, e fornecem informações sobre o impacto do câncer na população brasileira, configurando-se uma condição necessária para o planejamento e a avaliação das ações de prevenção e controle de câncer (INCA, 2016).

As estimativas de câncer são de enorme relevância, uma vez que ações de saúde para o controle do câncer possam ser planejadas e adotadas, de modo a contribuir para que os serviços de saúde se preparem e ofereçam de maneira adequada, atendimento efetivo à população, adotando medidas através de ações de promoção e prevenção da saúde (INCA, 2017).

Assim para os anos de 2018 e 2019, estimam-se no Brasil, cerca de 600 mil novos casos de câncer, sem considerar os tumores de pele não melanoma, resultando na ocorrência de 420 mil casos novos de câncer no país. Os tipos mais prevalentes serão o câncer de próstata, pulmão, intestino, estômago e cavidade oral, entre o sexo masculino. Já entre o sexo feminino, os principais cânceres são: mama, intestino, colo do útero, pulmão e tireoide (INCA, 2018).

Com relação ao câncer de cólon e reto, estes representam as neoplasias de maior incidência e mortalidade no Brasil (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011; SARAGIOTTO et al., 2013; INCA, 2018) e a segunda principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos da América (EUA) para homens e mulheres (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017). As estimativas para o Brasil em 2018 é de 17.380 novos casos de cólon e reto em homens e de 18.980 em mulheres, sendo o terceiro mais incidente entre homens e o segundo entre as mulheres (INCA, 2018).

Segundo o INCA (2018), o câncer de cólon e reto em homens é o segundo mais frequente na região Sudeste, terceiro nas regiões Sul e Centro-Oeste, nas regiões Nordeste e Norte ocupam a quarta posição. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas regiões Sudeste e Sul e o terceiro mais frequente nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte.

2.2. O Câncer de Cólon e Reto

O câncer de cólon e reto abrange tumores que acometem os segmentos do intestino grosso (cólon e reto). É uma doença tratável e curável, se detectado precocemente, quando não apresenta metástases para outros órgãos (INCA, 2018).

Os cânceres de cólon e reto se formam por meio de pólipos intestinais adenomatosos, lesões benignas que iniciam seu crescimento na parede do intestino grosso (SARAGIOTTO et al., 2013; INCA, 2018), denominados em sua maioria como adenocarcinomas (INCA, 2018; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017). Outras formas incluem tumores carcinoides, tumores estromais gastrointestinais, linfomas e sarcomas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

O pólipó é uma pequena protuberância que cresce em cavidades revestidas por mucosas, ocorrendo em qualquer ponto do intestino e reto (HINKLE; CHEEVER, 2016).

Os pólipos intestinais são classificados como neoplásicos caracterizados pelos adenomas e carcinomas, e os pólipos não neoplásicos que são pólipos de crescimento epiteliais benignos, porém deve ser identificados e acompanhados cuidadosamente (HINKLE; CHEEVER, 2016).

Os pólipos adenomatosos são responsáveis por cerca de 70% de todos os pólipos intestinais, iniciando suas lesões em torno de 10 a 15 anos antecedentes a formação do câncer de cólon e reto (STRYKER et al., 1987; DURADO et al., 2008).

Entre as causas do câncer de cólon e reto encontram-se fatores intrínsecos e extrínsecos, relacionados ao estilo de vida, ambiente e hereditariedade (INCA, 2018). Quanto à prevenção e detecção precoce da doença, a mesma se dá por métodos endoscópicos (colonoscopia) e pesquisa de sangue oculto nas fezes, capazes de identificar a presença de pólipos intestinais adenomatosos e diagnosticar o câncer em estágio inicial (INCA, 2018).

No entanto, a sobrevida depende do estágio da doença e quanto mais cedo diagnosticada a doença, maior a sobrevida. Desta maneira países desenvolvidos com alta taxa de expectativa de vida e melhor acesso aos serviços de saúde apresentam melhores taxas de sobrevida. Assim na maioria destes países no período de 2005 a 2009 a sobrevida média global aumentou em torno de 60% (INCA, 2016).

2.2.1. Fatores de risco e prevenção

Os fatores de risco mais conhecidos e estabelecidos para o câncer de cólon e reto são: idade acima de 50 anos, sexo masculino, presença de pólipos adenomatosos no cólon ou reto, história individual pregressa da doença (câncer de ovário, mama e útero), história familiar de câncer de cólon e reto, doenças hereditárias, como polipose adenomatosa familiar (FAP) e câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC), dieta rica em carne vermelha e gorduras, alimentos processados e pobre em frutas e verduras, obesidade, tabagismo, sedentarismo, consumo excessivo de álcool, doença inflamatória intestinal, como retocolite ulcerativa e doença de Crohn (CHAN; GIOVANNUCII, 2011; SARAGIOTTO et al., 2013; INCA, 2018).

A prática regular de exercícios físicos aeróbicos, o alto consumo de dieta rica em frutas, legumes, vegetais, fibras, assim como cálcio, vitamina D, folato, alguns antioxidantes e minerais, são fatores protetores para o desenvolvimento de câncer de cólon e reto (INCA, 2018).

2.2.2. Manifestações clínicas

As manifestações do câncer de cólon e reto estão relacionadas com o sistema digestivo, determinados pela sua localização, estadiamento e função do segmento acometido. Entre os sintomas mais comuns estão às mudanças nos hábitos intestinais e a presença de sangue nas fezes. Outros sintomas podem também estar relacionados como anemia, anorexia, perda de

peso, fadiga, dor abdominal, cólicas, flatulência, náuseas e vômitos (HINKLE; CHEEVER, 2016; INCA, 2018; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

As lesões que acometem o lado direito provocam sintomas como dor abdominal fraca e melena. Quanto ao lado esquerdo entre os sintomas estão à obstrução intestinal, cólica abdominal, constipação intestinal, distensão abdominal e fezes com presença de sangue vermelho vivo. Já os sintomas associados às lesões retais são dor retal, sensação de evacuação incompleta após uma defecação, constipação intestinal alternadas com diarreia, fezes sanguinolentas e tenesmo (sensação de constante necessidade de defecar, apesar de o reto estar vazio) (HINKLE; CHEEVER, 2016).

2.2.3. Diagnóstico e estadiamento

O câncer de cólon e reto apresenta-se de maneira assintomática e sintomática. Na presença de manifestações clínicas sugestivas, uma avaliação clínica inicial é levantada. A avaliação diagnóstica inicial em pacientes que não apresentam sintomas ocorre normalmente durante a realização de exames de rastreamento (pesquisa de sangue oculto nas fezes e colonoscopia). Já entre os pacientes sintomáticos, se dá pela presença das manifestações clínicas apresentadas confirmadas após a realização dos exames de rastreamento (SARAGIOTTO et al., 2013).

Demais avaliações diagnósticas importantes obtidas por meio de procedimentos eficazes são: o exame abdominal e retal, enema de bário, proctossigmoidoscopia (HINKLE; CHEEVER, 2016; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017), radiografia de tórax, ultrassonografia de abdome total e exame antígeno carcioembrionário (CEA), (HOFF; DIZ; PEREIRA, 2013).

O rastreamento do câncer de cólon e reto deve ser iniciado em pacientes com idade acima de 50 anos, anualmente, à pesquisa de sangue oculto nas fezes. Em caso de pacientes com alterações referidas é recomendado a colonoscopia e a retossigmoidoscopia. História familiar ou pessoal de câncer de cólon e reto, indivíduos com doenças hereditárias, como FAP e HNPCC ou acometidos com doença inflamatória intestinal, como retocolite ulcerativa e doença de Crohn, são alguns dos fatores que podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença, dessa forma uma melhor investigação médica deve ser realizada, uma vez que a periodicidade dos exames pode variar (INCA, 2017; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

A confirmação diagnóstica dos tumores de cólon e reto é feita pelo exame anatomopatológico, alcançado por meio do material coletado pela colonoscopia, pela visualização da lesão e biópsia da mesma ou pela retirada de um pólipó, sendo em sua grande maioria representada pelos adenocarcinomas. Raramente outras neoplasias primárias que podem ser encontradas são os linfomas, sarcoma de Kaposi e tumores carcinóides e metástases provenientes de mama e ovário (SARAGIOTTO et al., 2013).

Testes adicionais, assim como o CEA, podem ser realizados. O CEA é um marcador tumoral utilizado para avaliação do monitoramento de tratamento, recidiva de cânceres de origem epitelial, como estômago, mama, em especial nos tecidos do trato gastrointestinal e na avaliação do prognóstico (HINKLE; CHEEVER, 2016).

Após a retirada do tumor, ainda no pós-operatório com a realização do CEA espera-se que os valores retornem ao normal em 48hs, portanto caso os resultados permanecerem elevados indicam que a retirada do tumor não foi completa (HINKLE; CHEEVER, 2016).

Assim, a relevância da confirmação diagnóstica baseia-se no aumento de chance de cura do paciente acometido, na escolha da melhor terapêutica a ser adotada e no controle da doença, contribuindo para uma melhor sobrevida e qualidade de vida do paciente, além de assegurar o êxito no tratamento.

Após a avaliação diagnóstica, o próximo passo a ser seguido é o estadiamento tumoral que é de fundamental importância para a definição do prognóstico e planejamento do tratamento a ser realizado (SARAGIOTTO et al., 2013).

O estadiamento pode ser clínico ou patológico. O estadiamento clínico é definido através da anamnese clínica, exame físico e exames complementares adequados ao caso. O estadiamento patológico é estabelecido pelo exame anatomopatológico do tecido removido no tratamento cirúrgico. Para o câncer de cólon e reto a melhor maneira de se estabelecer o prognóstico do paciente é pelo estadiamento patológico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

A classificação para o estadiamento tumoral segue o sistema TNM da *International Union Against Cancer* (UICC), publicado pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) onde T representa a extensão (tamanho) do tumor, N, a extensão de envolvimento dos linfonodos, e M, a presença ou ausência de metástases à distância (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

Quadro 1 – Estadiamento das neoplasias por meio do Sistema TNM (UICC/AJCC).**Estadiamento AJCC, 2010**

Tx	Tumor não avaliável
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial ou com invasão de lâmina própria
T1	Tumor infiltra a submucosa
T2	Tumor infiltra a muscular própria
T3	Tumor infiltra através da muscular própria até os tecidos pericólicas
T4a	Tumor penetra a superfície do peritônio visceral
T4b	Tumor invade diretamente ou está aderido a outros órgãos ou estruturas
N0	Sem envolvimento de linfonodos
N1	Metástase em 1-3 linfonodos regionais
N1a	Metástase em 1 linfonodo regional
N1b	Metástase em 2 a 3 linfonodos regionais
N1c	Depósito de tumor na subserosa, mesentério ou tecidos pericólicos não peritonizados ou perirretais, sem metástases linfonodais regionais
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais
N2a	Metástase em 4 a 6 linfonodos regionais
N2b	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	Metástase confinada a 1 órgão ou sítio
M1b	Metástase em mais de 1 órgão ou sítio ou peritônio

Fonte: American Joint Committee on Cancer, 2010.

Quadro 2 – Agrupamento por estádios das neoplasias por meio do Sistema TNM (UICC/AJCC).**Grupamento por estádios**

Estadio	TNM	Sobrevida 5 anos (%)
I	T1-2, N0, M0	> 95%
IIA	T3, N0, M0	85%
IIB	T4a, N0, M0	79%
IIC	T4b, N0, M0	58%
IIIA	T1-2, N1, M0 ou T1, N2a, M0	87 a 68%

IIIB	T3-4a, N1, M0 ou T2-3, N2a, M0 ou T1-2, N2b, M0	68 a 60%
IIIC	T4a, N2a, M0 ou T3-4a, N2b, M0 ou T4b, N1-2, M0	34 a 19%
IVA	T1-4, N0-2, M1a	
IVB	T1-4, N0-2, M1b	

Fonte: American Joint Committee on Cancer, 2010.

Outros fatores que podem afetar o prognóstico dos pacientes acometidos pelo câncer de cólon e reto é taxa de sobrevida em 5 anos que variam de acordo com fatores estabelecidos pelo grupo de estádios conforme mostrado no quadro acima, e o grau do câncer que descreve o quanto as células cancerosas se parecem com as células saudáveis do tecido colorretal quando visto sob um microscópio (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, 2017).

Quadro 3 – Graduação Histopatológica.

Gx	O grau de tumor não pode ser identificado
G1	As células são mais como células saudáveis (chamadas bem diferenciadas)
G2	As células são um pouco como células saudáveis (chamadas moderadamente diferenciadas)
G3	As células parecem menos células saudáveis (chamadas mal diferenciadas)
G4	As células mal se parecem com células saudáveis (chamadas indiferenciadas)

2.2.4. Tratamento

As modalidades de tratamento para o câncer de cólon e reto podem ser realizadas por meio de: cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

O tratamento cirúrgico é a escolha terapêutica para a maioria dos cânceres de cólon e reto, tendo potencial curativo ou paliativo. O tipo de cirurgia sugerido depende da localização e dimensão do tumor (SARAGIOTTO et al., 2013; HINKLE; CHEEVER, 2016), assim os tumores limitados a um local de fácil acesso são removidos através do colonoscópio, minimizando a extensão e o tempo de cirurgia necessário em alguns casos (HINKLE; CHEEVER, 2016). A colectomia laparoscópica também tem se mostrado eficaz com

resultados cirúrgicos equivalentes à colectomia aberta, diminuindo o tempo de permanência do paciente no ambiente hospitalar, o uso de medicações para dor e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (CARMICHAEL; MILLS, 2011).

A ressecção intestinal é indicada para as lesões presentes do estágio I ao IIIC, e ocasionalmente recomendado para os estágios IVA e IVB, quando há presença de metástases sendo o objetivo da cirurgia neste caso o tratamento paliativo (HINKLE; CHEEVER, 2016).

Outros procedimentos cirúrgicos possíveis incluem: ressecção segmentar com anastomose, ressecção abdominoperineal com colostomia sigmoide permanente e colostomia ou ileostomia (temporária ou permanente) (HINKLE; CHEEVER, 2016).

Para o câncer retal, a cirurgia radical associada ou não a outras formas de tratamento é obrigatória. O tratamento cirúrgico do câncer de reto pode ser realizado por laparotomia e via laparoscópica e tem por objetivos principais: a cura do paciente, diminuir o risco de recidiva local e manter a qualidade de vida, tendo como desafio a preservação esfinteriana e conservação das funções urinária e sexual (SARAGIOTTO et al., 2013).

Entre as técnicas cirúrgicas para o câncer retal, se destaca a excisão total do mesorreto, sendo o tratamento mais adequado para os pacientes com tumores de reto médio e inferior, devido o controle da recidiva local após a cirurgia e a redução das taxas das disfunções sexual e vesical nesses pacientes (SARAGIOTTO et al., 2013).

A radioterapia é o método que utiliza radiações ionizantes capazes de destruir ou inibir o crescimento de células doentes e eliminar a progressão da doença de maneira isolada ou concomitante com outras modalidades de tratamento (LAFAYETTE, 2013; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017). Esse tratamento só é possível devido ao dano causado pela radiação ionizante no DNA das células que busca erradicar as células tumorais com menor dano possível às células “normais circunvizinhas”. É um tratamento localizado e conforme o tipo de tumor e seu estadiamento pode levar a cura, também é indicado para reduzir sangramento, dores e compressões causadas pelo tumor (LAFAYETTE, 2013).

Para determinar as condições do tratamento radioterápico, faz-se necessário a realização do planejamento terapêutico. O planejamento terapêutico serve para definir como o tratamento radioterápico ocorrerá através do uso de um simulador, com os campos de tratamento projetados de acordo com as características anatômicas dos pacientes, com o propósito de visualizar a área a ser irradiada e definir a posição que o paciente adotará durante as futuras aplicações de radioterapia, utilizando proteção de chumbo adaptada para delimitar o campo e limitar a exposição do tecido normal (NICOLUSSI, 2008).

A radioterapia pode ser dividida em teleterapia e braquiterapia: a teleterapia ou também chamada de radioterapia externa consiste no tratamento do tumor à distância, dependendo do local a ser tratado, sendo os aparelhos mais usados o telecobaltoterapia e os aceleradores lineares. A braquiterapia ou radioterapia interna constitui-se do tratamento do tumor em uma curta distância (LAFAYETTE, 2013).

O uso da radioterapia não é comum no tratamento do câncer de cólon e reto, porém são utilizados em apropriados casos, tais como: controle dos cânceres de cólon e reto em pacientes que não são saudáveis o suficiente para cirurgia, ou para alívio dos sintomas em câncer avançado que causa bloqueio intestinal, sangramento ou dor; no tratamento de metástases em outras áreas, como ossos ou cérebro; e após a cirurgia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

A quimioterapia antineoplásica é a forma de tratamento sistêmico do câncer que utiliza medicamentos nomeados de “quimioterápicos” administrados em intervalos regulares de maneira isolada ou agregados com outros medicamentos, com o objetivo de tratar tumores malignos, empregada com objetivos curativos ou paliativos a depender do tipo de tumor, extensão da doença e condição física do paciente (BONASSA; GATO, 2012).

De acordo com Bonassa e Gato (2012) a quimioterapia consiste no emprego de substâncias químicas, operando em diversas fases do ciclo celular, modificado de acordo com os esquemas terapêuticos, interferindo seu processo de crescimento e divisão.

Quando empregada antes do tratamento cirúrgico, tem por objetivo avaliar a resposta ao antineoplásico e a eventual redução do tumor, resultando em cirurgias mais conservadoras, trata-se então, nesse caso, da quimioterapia neoadjuvante. Em contrapartida, a utilização de quimioterápicos após a cirurgia, promove a erradicação de micrometástases e é chamada de quimioterapia adjuvante (BONASSA; GATO, 2012).

Há também a associação da quimioterapia com outras modalidades de tratamento, como a cirurgia, radioterapia, hormonioterapia e imunoterapia, utilizadas concomitantemente, sendo bastante comum (BONASSA; GATO, 2012).

Devido ao seu mecanismo de ação e a sua agressividade, promovido pelas drogas antineoplásicas às células cancerosas ou normais, a quimioterapia causa inúmeros efeitos colaterais ou tóxicos, resultando em contratempos aos pacientes. Tais efeitos colaterais ou tóxicos mais rotineiramente encontrados podem ser alegados como: toxicidade hematológica, toxicidade gastrointestinal, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, neurotoxicidade, disfunção reprodutiva e segunda malignidade, toxicidades vesical e renal,

alterações metabólicas, toxicidade dermatológica, reações alérgicas e anafilaxia e fadiga (BONASSA; GATO, 2012), dentre as toxicidades hematológicas, destacamos a neutropenia, constituída de uma das complicações mais comuns em pacientes com diagnóstico de câncer submetidos a esta modalidade de tratamento.

Para o tratamento de câncer de cólon e reto, há diversos regimes quimioterápicos utilizados alicerçados por referências internacionais, alguns desses regimes se encontram no quadro abaixo.

Quadro 4 – Esquemas de tratamento quimioterápico para câncer de cólon e reto.

Regime de quimioterapia adjuvante (Estádio II)					
Regime			Intervalo	Referência	
QUASAR					
Ácido folínico	IV	A cada 7 dias	24 semanas	Lancet 370:2020-29, 2007	
5- FU	IV	A cada 7 dias	seguidas		
Regime de quimioterapia adjuvante (Estádio III)					
Regime			Intervalo	Referência	
FLOX modificado					
Oxaliplatina	IV	Semanas 1, 3, 5	8 semanas	J Clin Oncol 25:2198-204, 2007	
Ácido folínico	IV	Semanas 1, 2, 3, 4,	por 3 ciclos		
5-FU	IV	5, 6			
CAPOX					
Oxaliplatina	IV	D1	21 dias	J Clin Oncol 29:1465, 2011	
Capecitabina	VO	D1 a D14	8 ciclos	J Clin Oncol 29:3768, 2011	
mFOLFOX6					
Oxaliplatina	IV	D1	14 dias	N Engl J Med 350:2343-51, 2004	
Ácido folínico	IV	D1			
5-FU	IV	D1			
5-FU	IV	Iniciando no D1	12 ciclos		
Regime de quimioterapia paliativa (Estádio IV ou Recidiva)					
Regime			Intervalo	Referência	
FLOX modificado					

Oxaliplatina	IV	Semanas 1, 3, 5	8 semanas	J Clin Oncol 25:2198-204,
Ácido folínico	IV	Semanas 1, 2, 3,	por 3 ciclos	2007
5-FU	IV	4, 5, 6		
IFL modificado				N Engl J Med 343:905-14,
Irinotecano	IV	D1 e D8		2000
Ácido folínico	IV	D1 e D8	21 dias	J Clin Oncol 25:4779-86,
5-FU	IV	D1 e D8		2007
Irinotecano monodroga				
Irinotecano	IV	D1	21 dias	Lancet 352:1407-12, 1998
mFOLFOX6				
Oxaliplatina	IV	D1		
Ácido folínico	IV	D1	14 dias	J Clin Oncol 22:229-37, 2004
5-FU	IV	D1		
5-FU	IV	Iniciando no D1		
FOLFIRI				
Irinotecano	IV	D1		
Ácido folínico	IV	D1	14 dias	J Clin Oncol 22:229-37, 2004
5- FU	IV	D1		
5- FU	IV	Iniciando no D1		
<i>K-Ras selvagem</i>, se cetuximabe disponível				J Clin Oncol 26: 2008 (May
Irinotecano	IV	D1 e D15	28 dias	20 suppl; abstr 15122)
Cetuximabe	IV	D1 e D15		Oncologist 13(2): 113-9, 2008
QUASAR				
Ácido folínico	IV	A cada 7 dias	Semanal	Lancet 370:2020-29, 2007
5- FU	IV	A cada 7 dias		
Capecitabina				J Clin Oncol 19:2282-292,
Capecitabina	VO	D1 a D14	21 dias	2001
				J Clin Oncol 19:4097-106,
				2001
Pacientes com deficiência de DPD				J Clin Oncol. (28):4544-50,
Irinotecano	IV	D1	21 dias	2008
Oxaliplatina	IV	D1		Ann Oncol 13:716-20, 2002

Quimioterapia Neoadjuvante ou Adjuvante (Tumores de Reto – Estádios II/III)				
Regime			Intervalo	Referência
Concomitância à RT com FULV			Semanas 1 e	N Engl J Med 355:1114-23, 2006
Ácido folínico	IV	D1 a D5	5 da	
5-FU	IV	D1 a D5	radioterapia	
Concomitância à RT com capecitabina			Durante toda a radioterapia	Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 346-53, 2005 Ann Oncol 17:246-51, 2006 Neth J Med 66:71-6, 2008 Oncology 73:169-76, 2008
Capecitabina	VO	D1 a D5		

Fonte: Manual de condutas em oncologia, 2013.

Quadro 5 – Reações adversas causadas pelas drogas e/ou esquemas quimioterápicos para tratamento do câncer de cólon e reto.

Regimes/Drogas	Reações adversas	Referência
Folfox6	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril, náusea, vômito diarreia, mucosite, reações cutâneas, alopecia, reações neurológicas, fadiga.	J Clin Oncol 22:229-37, 2004 N Engl J Med 350:2343-51, 2004
Folfiri	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril, náusea, vômito diarreia, desidratação, mucosite, reações cutâneas, alopecia, reações neurológicas, fadiga.	J Clin Oncol 22:229-37, 2004 J Clin Oncol 25:4779-86, 2007
Flox	Neutropenia, diarreia, desidratação, náusea, vômito, fadiga, trombose, embolismo, parestesia, trombocitopenia, anemia, mucosite, reações cutâneas, alopecia, trombose ou flebite, neutropenia febril.	J Clin Oncol 25:2198-204, 2007
Fulv	Neutropenia, diarreia, desidratação, náusea, vômito, fadiga, trombose, embolismo.	J Clin Oncol 25:2198-204, 2007 N Engl J Med 355:1114-23, 2006
IFL modificado	Neutropenia, náusea, vômito, diarreia,	J Clin Oncol 25:4779-

	desidratação, mucosite, neutropenia febril.	86, 2007 N Engl J Med 343:905-14, 2000
<i>K-Ras selvagem</i> , se cetuximabe disponível	Neutropenia, diarreia, fadiga, toxicidades na pele ou unhas.	Oncologist 13(2): 113-9, 2008
Irinotecano + Oxaliplatina	Neutropenia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, desidratação, neutropenia febril, fadiga, anemia, leucopenia, distúrbios sensoriais.	J Clin Oncol. (28):4544-50, 2008
Irinotecano	Neutropenia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, desidratação, neutropenia febril, fadiga, anemia, leucopenia.	J Clin Oncol. (28):4544-50, 2008

2.3. *Neutropenia e Neutropenia Febril*

A medula óssea possui uma grande quantidade de células chamadas de células tronco responsável pela concepção de todas as células do sangue: eritrócitos, plaquetas, monócitos, granulócitos e linfócitos (BONASSA; GATO, 2012).

A quimioterapia antineoplásica contém drogas altamente mielossupressoras ou mielotóxicas que são tóxicos a medula óssea em graus variáveis, capazes de afetar a sua função. A mielodepressão ou mielotoxicidade consiste não apenas do efeito colateral mais comum e importante do tratamento quimioterápico, mas o de maior potencial de letalidade, tornando-se fator limitante para o aprazamento entre as aplicações programadas nos diversos protocolos de tratamento (BONASSA; GATO, 2012).

A medula óssea suprimida por essas drogas torna-se incapaz de repor os elementos sanguíneos circulantes, envelhecidos ou mortos, tendo como consequência a leucopenia (diminuição do número de leucócitos ou glóbulos brancos), a anemia (diminuição do número de eritrócitos ou glóbulos vermelhos) e a trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas) (BONASSA; GATO, 2012).

As células brancas do sangue, mais conhecidas como leucócitos são responsáveis pela defesa de nosso organismo, formando um exército, indo para os sítios de infecção onde lutam contra partículas estranhas, bactérias, por exemplo. Os neutrófilos formam um subgrupo de

leucócitos que representam a primeira linha de defesa de nosso exército. Quando estas células têm um número reduzido, chamamos este estado de neutropenia (HOFFMAN, 2012).

A neutropenia ocorre em cerca de metade das pessoas com câncer que recebem quimioterapia, sendo um efeito colateral comum em pessoas com câncer submetidas ao tratamento quimioterápico.

Segundo o *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* – CTCAE do NATIONAL CANCER INSTITUTE (2010), a neutropenia é definida por meio de conclusões alinhadas aos resultados de exames laboratoriais, que apontam uma redução no número de glóbulos brancos abaixo de 3×10^9 células/L classificada em quatro graus:

- . Grau I: $< \text{LLN}$ (lower limit of normal) - $1500/\text{mm}^3$ ($< \text{LLN}$ - $1,5 \times 10^9/\text{L}$);
- . Grau II: $< 1500 - 1000 \text{mm}^3$ ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{L}$);
- . Grau III: $1000 - 500 \text{mm}^3$ ($< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{L}$, podendo resultar em atraso das doses e contato social restrito);
- . Grau IV: $< 500 \text{mm}^3$ ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$, com maior risco de desenvolver infecções graves).

A neutropenia é um dos principais fatores de risco no suporte das complicações de pacientes oncológicos, colocando em risco os pacientes a infecções invasivas nas diversas fases do processo de tratamento, comprometendo sua imunidade celular humoral (MOORES, 2007; MARTINS; DIDIER, 2015).

Por não apresentar sintomas, a neutropenia muitas vezes é detectada durante exames de sangue de rotina ou testes para outra condição. Por este motivo e outros, os pacientes submetidos à quimioterapia, que correm maior risco pela condição, necessitam realizar coletas de sangue para exames laboratoriais regularmente.

A preocupação mais séria com o paciente neutropênico é o risco em contrair uma infecção, evidenciado pela presença de febre, podendo assim resultar no desenvolvimento de NF. No entanto o tratamento profilático da NF reduz o impacto desta complicação e melhora a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Os tratamentos médicos profiláticos para ajudar a reduzir o impacto da NF, segundo as diretrizes da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), e da *National Comprehensive Cancer Network* – NCCN, incluem:

A profilaxia primária com a utilização efetiva dos fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSFs): uma glicoproteína que estimula a medula óssea para produzir neutrófilos e outros granulócitos e os libera na corrente sanguínea. A versão mais utilizada do

G-CSFs são as drogas chamadas filgrastim e pegfilgrastim (AAPRO et al., 2011; KLASTERSKY et al., 2016; CRAWFORD et al., 2017).

A profilaxia primária refere-se à utilização preventiva de G-CSFs, desde o primeiro ciclo de quimioterapia, com o intuito de prevenir episódios de NF. A profilaxia secundária consiste na sua administração preventiva, em ciclos subsequentes de quimioterapia, após a ocorrência de um primeiro episódio de NF no ciclo anterior (AAPRO et al., 2011; KLASTERSKY et al., 2016; CRAWFORD et al., 2017).

Os antibióticos profiláticos são administrados de modo a diminuir a possibilidade de infecção, administrados no momento em que a contagem de neutrófilos é provavelmente menor. No entanto, a profilaxia antibiótica para prevenir infecção e complicações relacionadas à infecção em pacientes com câncer em risco de NF é contestada, uma vez que o uso indevido de antibióticos de amplo espectro pode levar a possível surgimento de resistência a estes antibióticos. As diretrizes da EORTC não recomendam essa prática (KLASTERSKY et al., 2016).

A ocorrência da neutropenia pode ter como consequências, alterações no regime terapêutico preconizado, acarretar a redução de doses, levar ao atraso da administração de ciclos ou mesmo ao abandono da terapêutica inicialmente proposta com óbvias implicações nos resultados finais (LYMAN et al., 2005; AAPRO et al., 2011; FLOWERS et al., 2013; KLASTERSKY et al., 2016).

O risco de NF em doentes sob tratamento oncológico depende de múltiplos fatores como idade do paciente, desnutrição, presença de comorbidades, episódio prévio de NF, estágio clínico avançado, doença sistêmica não controlada, tipo de tumor e regimes de quimioterapia utilizados (LYMAN et al., 2005; AAPRO et al., 2011; FLOWERS et al., 2013; KLASTERSKY et al., 2016).

A relação entre o regime de quimioterapia utilizado, o desenvolvimento de neutropenia grave e a ocorrência de NF está longe de ser matemático. Embora, pode-se prever que certos regimes de quimioterapia são susceptíveis de estar associada a um baixo risco (<10%), risco intermediário (10-20%) ou alto risco (> 20%) de NF (AAPRO et al., 2011; KLASTERSKY et al., 2016), a previsão não é muito precisa porque o regime de quimioterapia não leva em consideração os fatores ligados ao paciente e que podem aumentar o risco de NF em desenvolvimento (GEORGALA; KLASTERSKY, 2015).

Portanto, o diagnóstico e tratamento da NF devem ser imediatamente realizados, dado que a evolução geralmente é rápida sob o risco de desenvolver complicações graves, como

confusão mental, insuficiência renal e respiratória, choque, sepse e morte (NIRENBERG et al., 2004; INNES et al., 2008).

A NF em particular é uma complicação grave, frequente, potencialmente fatal, e importante causa de morbidade e mortalidade nos pacientes em tratamento quimioterápico, acomete cerca de 10% a 50% de pacientes com tumores sólidos e até 80% de pacientes com tumores hematológicos, no período de 7 a 10 dias após a aplicação da mesma (BELESSO et al., 2010; BORGES et al., 2013; SMITH et al., 2015).

Desse modo, de acordo com as principais referências e diretrizes se considera NF como temperatura oral de $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou dois ou mais registros de 38°C em 24 horas, em pacientes com contagem de neutrófilos $\leq 500\text{cel}/\text{mm}^3$ (neutropenia grau IV) com tendência a queda (FLOWERS et al., 2013; MARTINS; DIDIER, 2015; KLASTERSKY et al., 2016).

Em relação à definição de febre, os conceitos brasileiros são diferentes. No Brasil a medida da temperatura corporal é realizada na região axilar, e não se tem o hábito de aferir a temperatura oral ou timpânica como demonstrado pelas referências internacionais publicadas, que definem febre como uma única medida superior ou igual a $38,3^{\circ}\text{C}$, ou a duração da temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ por mais de uma hora, através da temperatura oral ou timpânica (HUGHES et al., 2002; CHERIF et al., 2006; GIRMENIA et al., 2007). Tais parâmetros são inferiores à temperatura oral. Desta forma Souza Viana et al., (2008) ao realizarem estudos em adultos brasileiros com NF definiram febre como temperatura axilar de >38 graus. Em estudo realizado no Japão foi definido febre como a temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (MATSUOKA et al., 2006).

Belesso et al., (2010) diz que, através desta revisão levantada não há uma concordância em relação ao conceito de febre utilizando a mensuração da temperatura axilar. Entende-se então que a temperatura axilar que representa febre encontra-se entre $37,5^{\circ}\text{C}$ e 38°C , por isto muitos usam $37,8^{\circ}\text{C}$.

A NF decorrente da hipótese de realização de quimioterapia em pacientes com sinais de febre e outros sintomas infecciosos deve ser considerado neutropênico, até que o resultado dos exames laboratoriais descarte esta possibilidade, no entanto é preciso levar em consideração o estado atual da doença oncológica neste paciente e a quimioterapia realizada através de uma investigação minuciosa (BELESSO et al., 2010).

Em alguns casos a NF requer internação hospitalar imediata com uso de antibióticos de largo espectro e monitoramento diário dos resultados de exames laboratoriais que indicam uma diminuição no número de neutrófilos. A taxa de mortalidade hospitalar associada a

pacientes que são internados por NF é de 9,5%, em média, e mais de 21% para aqueles que possuem comorbidades (NASCIMENTO, 2012; BORGES et al., 2013).

Sendo assim, desde a década de 80 para determinar se pacientes com NF diferem em suas evoluções clínicas e com a finalidade de identificar os riscos em pacientes hospitalizados com NF, foi realizado um estudo retrospectivo em 261 prontuários de 184 pacientes com câncer que foram hospitalizados com febre e neutropenia, tratados com terapia antibiótica convencional, identificando quatro grupos de risco: Grupo I: pacientes com NF hospitalizados; Grupo II: pacientes com neutropenia e febre domiciliar, mas, devido às comorbidades, necessitavam de internação; Grupo III: pacientes com neutropenia e febre domiciliar, sem comorbidades, mas com doença oncológica não controlada; Grupo IV: pacientes com neutropenia e febre domiciliar, sem comorbidades e com doença oncológica controlada. Constatando-se assim que no geral, complicações médicas graves, incluindo aqueles sem uma relação óbvia à infecção, ocorreram em 56 cursos de pacientes (21%), discriminando três grupos clinicamente determinados pelos grupos I, II e III em risco significativamente maior do que o grupo de pacientes restantes, o que parecia ser de baixo risco (TALCOTT, et al., 1988).

2.4. Índice de Risco MASCC

Para padronizar a definição de NF de baixo risco, foi realizado um estudo por unidades oncológicas que tratavam a NF com a intenção de validar um índice de pontuação internacional capaz de identificar pacientes de baixo risco para complicações graves ou óbito. Tal índice foi elaborado pela Associação Multinacional de Cuidados de Assistência ao Câncer (*Multinational Association for Supportive Care of Cancer* – MASCC), através de inúmeras variáveis clínicas e laboratoriais, por análise prospectiva, em 756 pacientes (BELESSO et al, 2010). Este índice padronizou os critérios para NF de baixo risco (KLASTERSKY et al., 2000). Outros estudos prospectivos surgiram e validaram o índice MASCC (UYS; RAPOPORT; ANDERSON, 2004) e atualmente é amplamente aceito (HUGHES, et al., 2002).

As indicações atualizadas para avaliação, tratamento e profilaxia são estruturadas no índice de risco da MASCC. Medidas a serem adotadas pela escolha do tratamento antibiótico e de internação hospitalar necessitam ser consideradas após a devida classificação do risco para o desenvolvimento de complicações infecciosas graves (TORRES; TABAK, 2011).

Pacientes classificados de alto risco devem receber tratamento antibiótico venoso com abrangência para germes gram-negativos e requer internação hospitalar, já os pacientes com baixo risco de complicação durante o curso da neutropenia podem ser considerados candidatos a tratamento antibiótico por via oral, sendo seguramente tratados em ambiente ambulatorial, estando ausentes todos os critérios considerados de alto risco (TORRES; TABAK, 2011). Tais recomendações são baseadas na “Diretriz de Prática Clínica para o Uso de Agentes Antimicrobianos em Pacientes Neutropênicos” da *Infection Diseases Society of America* - IDSA que em 2011 lançou a para identificação ambulatorial, por meio de ferramentas validadas, como a estratificação de risco para o desenvolvimento de NF da MASCC (FREILFELD et al., 2011).

O índice de risco do MASCC é calculado através da soma de nove características individuais do doente, com um máximo possível de 26 pontos, e qualquer score maior ou igual a 21 pontos indicam baixo risco de complicações decorrentes de NF, enquanto o score menor que 21 pontos indicam alto risco (ATALAIA; VASCONCELOS, BRAGANÇA, 2015).

Sistema de pontuação da Associação Multinacional de Cuidados e Suporte ao Câncer (MASCC)

Critérios de Proteção	Pontuação
1. Intensidade da doença: sintomas ausentes ou leves	5
2. Intensidade da doença: sintomas moderados	3
3. Intensidade da doença: sintomas graves	0
4. Ausência de hipotensão (PAS>90mmHg)	5
5. Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
6. Tumor sólido/ linfoma sem infecção fúngica prévia	4
7. Ausência de desidratação	3
8. Febre de origem ambulatorial	3
9. Idade <60 anos	2
Total de pontos: 26 pontos. Baixo risco ≥ 21 pontos; alto risco < 21 pontos	
1. Pontos atribuídos para a variável intensidade da doença não são cumulativos	
2. PAS: Pressão Arterial Sistólica	
3. Doença pulmonar obstrutiva crônica caracterizada pela presença de asma brônquica aguda, ou enfisema, ou necessidade de terapia de oxigênio, ou uso de corticosteroides e/ou broncodilatadores	
4. Desidratação: necessidade de hidratação endovenosa	

Fonte: MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer (klastersky et al., 2000). Reimpresso com permissão. © 2000 Sociedade Americana de Oncologia Clínica. Todos os direitos reservados.

Assim entre os primeiros estudos brasileiros que evidenciaram a segurança da utilização do índice MASCC para a avaliação de pacientes de baixo risco para NF, foi executado por Souza Viana et al., em 2008. De 53 eventos de NF analisados, a utilização do índice MASCC alcançou a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de: 87,9%, 85%,

90,6% e 80,9%, simultaneamente. Tais resultados mostraram-se favoráveis na utilização da mesma, evidenciando a ocorrência e o risco de complicações da NF somente em quatro casos e o não surgimento de óbito na população estudada.

2.5. *Neutropenia e câncer de cólon e reto*

A toxicidade da quimioterapia adjuvante para o câncer de cólon e reto pode ser dividida em aguda, que se iniciam minutos após a administração dos agentes antineoplásicos e continuam por alguns dias, e tardia, que surgem semanas ou meses após a administração dos mesmos (ROQUE; FORONES, 2006).

Entre as toxicidades originárias do tratamento, a neutropenia está entre a toxicidade hematológica mais comum e é um fator que afeta a continuação do tratamento devido ao surgimento de suas complicações.

O 5-fluorouracil (5-FU) têm sido a droga mais usada rotineiramente no tratamento adjuvante para o câncer de cólon e reto, associado com outras drogas e estando entre os mais eficazes. Assim, desde a sua introdução há mais de 50 anos, o 5-FU tem sido o regime principal de tratamento do câncer de cólon e reto.

No sistema público brasileiro o 5-FU e o Ácido folínico (AF) é o primeiro esquema quimioterápico utilizado, sendo o tratamento padrão do câncer de cólon e reto, posteriormente modificado pela associação dessas drogas à oxaliplatina ou irinotecano. Frente aos avanços terapêuticos adquiridos pelo esquema, a toxicidade referente ao tratamento é variável e pode ser fator limitante de sua continuidade (ROQUE; FORONES, 2006).

As toxicidades experimentadas na quimioterapia adjuvante com 5-FU e AF são: toxicidades gastrointestinais e toxicidades hematológicas. Náuseas, vômitos e diarreia são as toxicidades gastrointestinais mais frequentes (ROQUE; FORONES, 2006).

Para as toxicidades hematológicas, a maioria dessas drogas induz à mielossupressão da medula óssea em graus variáveis, dependendo do agente e da dose utilizada. As células da medula óssea são de renovação rápida, portanto muito vulneráveis ao mecanismo de ação dos agentes, podendo então, ocorrer leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia e anemia. Outros fatores também interferem na mielossupressão medular como: idade, estado nutricional, números de aplicações prévias de quimioterapia, entre outros (ROQUE; FORONES, 2006).

Muitos estudos também tem associado o regime de quimioterapia FOLFOX a altas taxas de neutropenia, e baixas taxas de neutropenia febril induzida por quimioterapia

(ARKENAU et al., 2008; ALEGRA et al., 2009). Nestes casos, atrasos nas doses e reduções de dose são estabelecidos em uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) para prevenir tais complicações hematológicas (KIM, J et al., 2013). A ANC é utilizada para regular as doses de quimioterapia para o tipo FOLFOX e outros esquemas adjuvantes baseada em fluoropirimidinas existentes. Avaliados de acordo com os CTCAE do Instituto Nacional do Câncer (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2010), e administrados quando o ANC é de $< 1,5 \times 10^9$ no dia que antecede a aplicação da mesma.

Durante o episódio de neutropenia, pacientes tratados com quimioterapia estão sujeitos ao risco de desenvolver NF, potencialmente seguida por graves complicações médicas, sendo difícil prever os que possuem maior risco. Os regimes são categorizados de acordo com as características individuais dos pacientes e o estadiamento do tumor (AAPRO et al., 2011).

2.6. Relevância do estudo

O câncer de cólon e reto é a terceira causa de câncer no Brasil e o 5-FU a principal droga utilizada no tratamento adjuvante e/ou paliativo da doença. Esse tratamento tem como toxicidade hematológica mais comum a neutropenia e suas possíveis complicações devem ser motivos de muitos estudos.

Assim, a neutropenia é uma importante toxicidade limitante do tratamento quimioterápico, gera atrasos e reduções de dose no tratamento, enfraquecem a intensidade de quimioterapia, além de estar associada a uma predisposição para o surgimento de infecções que ameaçam a vida (SUNAGA et al., 2014).

Uma vez que a NF é uma emergência oncológica e necessita de tratamento antibiótico, normalmente os pacientes com diagnóstico de NF reagem de maneira distintas em suas evoluções clínicas. Existem instrumentos capazes de identificar o risco, o índice MASCC é um dos mais utilizados para tal classificação e o emprego deste instrumento torna-se pertinente em nossa população (BELESSO, 2008).

Desta forma, o valor de estudar ocorrência de neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto é de fundamental importância, pois fornece informações quanto às decisões do tratamento a ser seguido, permite monitorar os efeitos colaterais, realizar o tratamento antecedente ao surgimento das possíveis complicações, programar intervenções de enfermagem para pacientes oncológicos no manejo mais adequado para a neutropenia, aumentando assim, a expectativa de vida do paciente, de forma a contribuir para o alcance de bons resultados.

3. OBJETIVOS

- Identificar a ocorrência de neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante do HCFMRP-USP;
- Avaliar o risco para o desenvolvimento de neutropenia febril de acordo com o índice de risco da MASCC.

4. METODOLOGIA

4.1. *Tipo de estudo*

Trata-se de estudo descritivo e retrospectivo. Estudos descritivos são utilizados para coletar descrições detalhadas de variáveis existentes e usam os dados para justificar e avaliar condições e práticas correntes ou fazer planos para melhorar as práticas de atenção à saúde (LOBIONDO-WOOD; HABER, 2001). A escolha da estratégia descritiva se deve ao fato do estudo descrever características de uma população, através de informações e dados acerca do problema investigado, para uma visão mais aprofundada e maior conhecimento da temática, sem a pretensão de interferir na realidade encontrada.

Já os estudos retrospectivos, são estudos que utilizam dados baseados em períodos passados e inicia-se com uma variável independente e segue em busca do efeito presumido (POLIT; BECK, 2011).

4.2. *Local e período do estudo*

O estudo foi realizado no HCFMRP-USP, utilizando prontuários de pacientes com câncer de cólon e reto, atendidos no ambulatório de Coloproctologia para pessoas com doença oncológica, entre os anos de 2010 a 2017. Este ambulatório acontece uma vez por semana às quintas-feiras a partir das 12:30hs e atende em torno de 45 pacientes semanalmente.

Neste ambulatório são realizadas consultas de pacientes acometidos pelo câncer de cólon e reto, realização de procedimentos diagnósticos, consultas de acompanhamento para pacientes que estão em tratamento de quimioterapia e radioterapia e também acompanhados aqueles pacientes que finalizaram o tratamento.

O ambulatório de Coloproctologia para pessoas com doenças oncológicas, possui atendimento multiprofissional, com a equipe de enfermagem, psicologia, nutrição, farmacêuticos, recepcionistas, médicos coloproctologistas, oncologistas clínicos e radiologistas.

Os pacientes que passam pelo atendimento médico, e aqueles que irão iniciar o tratamento quimioterápico são orientados, pela equipe de enfermagem do ambulatório, quanto às rotinas de retorno, coleta de exames, agendamentos, funcionamento da Central de Quimioterapia, e orientações a respeito dos efeitos colaterais da quimioterapia e os cuidados com os mesmos. Logo após as orientações, são encaminhados à Central de Quimioterapia.

Ao iniciar o tratamento quimioterápico, os pacientes realizam retornos regulares ao ambulatório, para ser examinados pelos médicos, que avalia os resultados de exames complementares, bem como as condições clínicas dos pacientes para que prossigam com o tratamento quimioterápico e em seguida são orientados novamente pela equipe de enfermagem quanto à coleta de exames, efeitos colaterais da quimioterapia e retorno ao ambulatório.

A Central de Quimioterapia do HCFMRP-USP conta com 14 leitos, sendo 11 poltronas localizadas em uma sala de infusão, três quartos de atendimentos individuais, e uma sala de procedimentos, onde é realizada a administração de quimioterápicos intramuscular, subcutâneo ou em bolus, com uma média de 35 atendimentos por dia.

A equipe de enfermagem é composta por oito enfermeiras, três técnicas de enfermagem e quatro auxiliares de enfermagem, que atuam no Ambulatório de Oncologia e Central de Quimioterapia, contando também com a equipe multidisciplinar composta por psicólogas, assistentes sociais, médicos contratados e residentes. A jornada de trabalho da equipe multidisciplinar, com exceção dos médicos contratados e residentes é de 30 horas semanais.

Os pacientes são agendados na Central de Quimioterapia após atendimento nos diferentes balcões que atendem os pacientes oncológicos no HCFMRP-USP e atendimento na Clínica Civil. Na falta de vagas no setor, os pacientes são admitidos nas enfermarias para a realização do protocolo de quimioterapia prescrito.

4.3. Procedimento de coleta de dados

Os dados foram coletados por meio da revisão de prontuários de pacientes em tratamento para o câncer de cólon e reto, que iniciaram quimioterapia adjuvante após a realização do tratamento cirúrgico.

Foram revisados os prontuários de todos os pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico adjuvante proposto neste estudo para o câncer de cólon e reto, nos anos de 2010 a 2017.

Para a inclusão no estudo os pacientes deveriam ter iniciado o tratamento quimioterápico adjuvante, utilizando o protocolo FLOX (Ácido folínico, 5-Fluoruracil, Oxaliplatina).

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão no estudo foram:

. Prontuários de pacientes maiores de 18 anos;

- . Tumores de cólon e reto;
- . Uso do esquema quimioterápico adjuvante proposto para este estudo;
- . Tratamento quimioterápico finalizado até abril de 2018.

Os critérios de exclusão no estudo foram:

- . Prontuário de pacientes que apresentaram outro tipo de câncer durante o tratamento;
- . Prontuários que não forneceram dados necessários para o estudo;
- . Prontuários de pacientes que não completaram ao menos um ciclo do regime quimioterápico proposto para este estudo.

4.4. População e amostra

Inicialmente foi solicitado, no serviço de Dados Médicos do HCFMRP-USP, uma relação dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao tratamento quimioterápico adjuvante, no período estudado, estimando 287 pacientes.

Em uma primeira revisão desta relação, foram excluídos 203 pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico, 2 por terem realizado tratamento quimioterápico em outro serviço de saúde e 201 pacientes por terem sido submetidos a tratamentos quimioterápicos distintos do proposto.

Ficaram 84 prontuários, e destes 22 foram excluídos, dos quais: em 11 os pacientes foram submetidos ao tratamento quimioterápico por outros tipos de câncer, como câncer gástrico e pancreático; em 10 os pacientes não completaram ao menos um ciclo do regime quimioterápico proposto para este estudo, e um paciente não havia finalizado o tratamento quimioterápico até o fim de abril de 2018.

Preencheram os critérios de seleção 62 prontuários de pacientes com câncer de cólon e reto, portanto foram incluídos 60, pois no prontuário de dois pacientes não foram encontrados os resultados de exames.

A amostra foi constituída, de 60 prontuários de pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao tratamento quimioterápico adjuvante com o esquema proposto para o estudo, no período de 2010 a 2017.

4.5. Variáveis do estudo

Para obtenção dos dados em estudo foi utilizado um questionário sociodemográfico e clínico elaborado para obter as características sociais e clínicas dos sujeitos.

. Idade: definida a partir da data de nascimento constante no prontuário na data do início do tratamento;

. Sexo: masculino ou feminino;

. Estado civil: casado, solteiro, divorciado, união estável, viúvo, ou outros;

. Raça: aquela que constar no prontuário;

. Estadio: registrado no prontuário pelo médico no diagnóstico

As variáveis hematológicas que resultaram nos achados clínicos de neutropenia foram: os valores de glóbulos brancos. Os valores laboratoriais utilizados neste estudo, tanto para normais quanto para alterados, foram os de referência do laboratório de Hematologia do HCFMRP-USP, que estão descritos no anexo A.

Para avaliar e registrar os graus de neutropenia dos pacientes em cada prontuário foram utilizados como referência os CTCAE do Instituto Nacional do Câncer (NCI-CTC, versão 4.03: 2010), amplamente adotado em testes clínicos do câncer (ANEXO B).

Para avaliação do risco de desenvolvimento de NF foi utilizado o índice de risco de NF da MASCC (ANEXO C).

A avaliação da característica intensidade da doença, medida pelo índice de risco MASCC, foi avaliada por meio da escala de resultados ou desempenho de Karnofsky que classifica os pacientes em uma escala de 0 a 100 de acordo com o grau de suas aptidões ou deficiências funcionais, onde 100 corresponde a saúde perfeita e 0 à morte.

A escolha por essa escala foi devido à mesma ser amplamente reconhecida e utilizada na instituição em que este estudo foi desenvolvido, tendo entre suas finalidades, determinar a possibilidade ou não do paciente receber o tratamento quimioterápico e o ajuste de doses destas medicações.

4.6. Coleta de dados

Para a coleta de dados foi utilizado o instrumento descrito abaixo (APÊNDICE A).

4.6.1. Instrumento de coleta de dados

Para a coleta de dados foi construído pelo pesquisador um instrumento de coleta de dados específico, contemplando as variáveis do estudo, com questões fechadas e abertas.

O instrumento contém informações quanto ao diagnóstico, realização de biópsia, resultado do exame anatomopatológico, resultado dos hemogramas realizados antes de cada semana e/ou ciclo de quimioterapia, esquema quimioterápico proposto. Estas informações

foram obtidas pelo pesquisador, por meio da revisão de prontuários dos pacientes atendidos no serviço.

Procurou-se identificar:

- . Dados pessoais;
- . Patologias associadas;
- . Biópsia realizada;
- . Tipo de câncer e estadiamento clínico;
- . Esquema quimioterápico proposto;
- . Efeito hematológico (neutropenia) a cada ciclo;
- . Atrasos para iniciar a semana e/ou o ciclo seguinte e motivo de atraso;
- . Redução da dose de quimioterapia em função da neutropenia;
- . Suspensão do tratamento quimioterápico em função da neutropenia.

Para a coleta de dados, foi realizada a leitura dos prontuários dos pacientes que preencheram os critérios de inclusão, sendo obtidos no atendimento médico, no atendimento de pós-consulta de enfermagem do ambulatório e nas APACs de quimioterapia, em impressos padronizados da Central de Quimioterapia do HCFMRP-USP (ANEXO D).

4.7. Organização e análise dos dados

Para a organização dos dados foi elaborado um banco de dados no Programa Excel, com dupla digitação dos dados.

Baseado nos objetivos do estudo, os dados foram analisados mediante estatística descritiva de todas as variáveis com tabela de frequência e porcentagem, e estatística descritiva das variáveis contínuas com valores de média, desvio padrão e valores mínimo e máximo.

4.8. Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da EERP-USP, e do HCFMRP-USP sob o número CAAE: 76149817.3.0000.5393, com parecer aprovado, obedecendo aos preceitos da Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde, expedida em 12 de dezembro de 2012 (ANEXO E).

Foi aprovada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois, como se trata da revisão de prontuários de pacientes submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante

de câncer de cólon e reto, muitos deles já tiveram alta do serviço, perderam o seguimento, abandonaram o tratamento ou foram a óbito (ANEXO F).

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização da amostra

A amostra foi composta por 60 prontuários de pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico adjuvante para câncer de cólon e reto, entre os anos de 2010 a 2017 no serviço de Coloproctologia do HCFMRP-USP que obedeceram aos critérios de elegibilidade descritos anteriormente.

Os pacientes participantes do estudo tinham idade entre 30 a 90 anos e média de idade de 63,8 anos (n=60 pacientes), variando de 37 a 88 anos, distribuídos em um (1,7%) na faixa etária de 30 a 40 anos, 3 (5%) de 41 a 50 anos, 19 (31,6%) de 51 a 60 anos, 21 (35%) de 61 a 70 anos, 15 (25%) de 71 a 80 anos e um (1,7%) de 81 a 90 anos.

Destes pacientes 34 (56,7%) eram do sexo masculino. A maioria 50 (83,3%) era da raça branca. Quanto ao estado civil 37 (61,7%) eram casados. As características dos pacientes estão resumidas na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo idade, sexo, raça, estado civil e óbito. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).

Característica	Número e porcentagem (%)
Idade	
30-40 anos	1 (1,7%)
41-50 anos	3 (5%)
51-60 anos	19 (31,6%)
61-70 anos	21 (35%)
71-80 anos	15 (25%)
81-90 anos	1 (1,7%)
Sexo	
Masculino	34 (56,7%)
Feminino	26 (43,3%)
Raça	
Branco	50 (83,3%)
Mulato	8 (13,4%)
Negro	2 (3,3%)
Estado Civil	
Casado	37 (61,7%)
Solteiro	9 (15%)
Divorciado	9 (15%)
Viúvo	5 (8,3%)

5.2. Dados sobre a doença

O tipo de neoplasia mais frequente no estudo foi o adenocarcinoma de reto, que acometeu 38 (63,3%) pacientes, seguido pelo adenocarcinoma de cólon com 22 (36,7%).

A biópsia para a confirmação diagnóstica foi realizada em 51 (85%) pacientes, sendo a biópsia incisional o tipo de biópsia mais utilizado, realizada em 46 (76,7%) pacientes. Quanto ao local de realização 29 (48,4%) foram realizados através de ressecção do retossigmóide, 9 (15%) de ressecção do cólon, 3 (5%) de ressecção de lesão retal, 2 (3,3%) de amputação abdominoperineal do reto, 2 (3,3%) de ressecção transanal, e 1 (1,7%) no peritônio. Demais biópsias realizadas foi a biópsia endoscópica (colonoscopia) em 5 (8,3%) pacientes, e em 9 (15%) pacientes não havia registro de biópsias nos prontuários.

Entre os estadiamentos clínicos resultantes das biópsias realizadas, o mais observado foi o IIIb com uma frequência de 18 (30%) pacientes, seguido do IVa em 16 (26,7%) pacientes, IVb em 9 (15%) pacientes, IIIa em 8 (13,3%) pacientes, IIa em 5 (8,3%) pacientes, e IIIc em 4 (6,7%) pacientes, como observa-se na **Tabela 2** a seguir.

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo tipo de neoplasia, biópsia, tipo e local da biópsia e estadiamento da doença. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).

Característica	Número e porcentagem (%)
Tipo de neoplasia	
Adenocarcinoma de Reto	38 (63,3%)
Adenocarcinoma de Cólon	22 (36,7%)
Biópsia	
Sim	51 (85%)
Não informado	9 (15%)
Tipo e local da biópsia	
Biópsia incisional de ressecção do retossigmóide	29 (48,4%)
Biópsia incisional de ressecção do cólon	9 (15%)
Biópsia incisional de ressecção de lesão retal	3 (5%)
Biópsia incisional de amputação abdominoperineal do reto	2 (3,3%)
Biópsia incisional de ressecção transanal	2 (3,3%)
Biópsia incisional no peritônio	1 (1,7%)
Biópsia endoscópica (Colonoscopia)	5 (8,3%)
Sem registro	9 (15%)
Estadiamento	
IIa	5 (8,3%)
IIIa	8 (13,3%)
IIIb	18 (30%)
IIIc	4 (6,7%)
IVa	16 (26,7%)
IVb	9 (15%)

Entre os 60 pacientes estudados, 39 (65%) apresentaram associação com outras comorbidades, destes 29 (74,3%) com hipertensão arterial, 13 (33,3%) diabetes mellitus, 18 (46,2%) com outras comorbidades como cardiopatia, anemia, dislipidemia, hepatopatia, artrite reumatoide, depressão, hipotireoidismo, glaucoma, bronquite e DPOC, e 17 (43,6%) tinham associação de mais do que uma comorbidade. Do total da amostra 21 (35%) não apresentaram comorbidades.

5.3. *Tratamento quimioterápico*

O protocolo quimioterápico utilizado neste estudo foi o FLOX. A escolha do esquema de quimioterapia é realizada de acordo com os protocolos utilizados na instituição, fundamentados pelas condições clínicas do paciente, o estadiamento do tumor e o diagnóstico histológico.

Iniciaram o tratamento quimioterápico adjuvante com FLOX, 62 pacientes, porém somente 60 pacientes foram elegíveis para o estudo, pois entre os prontuários analisados, não foram encontrados os resultados de exames em dois pacientes. Vale ressaltar que ocorreram três óbitos entre os pacientes elegíveis para este estudo durante a realização do tratamento quimioterápico, porém os mesmos não foram excluídos, devido terem contemplado os critérios de elegibilidade.

Durante o tratamento quimioterápico foi realizado um total de 146 ciclos de quimioterapia entre os 60 pacientes com uma média de 2,5 ciclos, sendo analisadas 876 semanas de tratamento quimioterápico. O número de ciclo para cada paciente foi variado, tendo predomínio de pacientes submetidos a três ciclos de quimioterapia com 28 (46,7%) pacientes, seguidos por 24 (40%) pacientes submetidos a dois ciclos, 6 (10%) pacientes com um ciclo de quimioterapia, e somente dois (3,3%) pacientes com 4 ciclos de quimioterapia, conforme **Tabela 3**.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo a quantidade de ciclos de quimioterapia realizados. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).

Quantidade de ciclos	Número e porcentagem %
1 ciclo	6 (10%)
2 ciclos	24 (40%)
3 ciclos	28 (46,7%)
4 ciclos	2 (3,3%)

Para os 60 pacientes elegíveis neste estudo, a duração do início ao fim do tratamento quimioterápico em meses completos variou de 1 a 8 meses, como apresentado na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo o tempo de tratamento. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).

Tempo de tratamento em meses	Número de pacientes
1	4
2	8
3	13
4	17
5 ou mais	15

5.4. *Neutropenia e intercorrências durante o tratamento para o câncer de cólon e reto*

Dos 60 pacientes participantes no estudo, 25 (41,7%) apresentaram neutropenia em algum momento do tratamento quimioterápico. Entre estes 60 pacientes, 21,6% apresentaram um episódio de neutropenia, dois episódios foram observados em 13,3% dos pacientes, quatro episódios em 3,4% dos pacientes e, 3,4% dos pacientes desenvolveram seis episódios de neutropenia. No total, foram identificados 49 episódios de neutropenia.

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo o número de episódios neutropênicos observados. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).

Nº de episódios neutropênicos observados	Número e porcentagem %
0	35 (58,3%)
1	13 (21,6%)
2	8 (13,3%)
4	2 (3,4%)
6	2 (3,4%)

Os episódios de neutropenia ocorridos, relacionados aos graus de toxicidade estão listados na **Tabela 6**. Quatorze episódios (28,6%) foram de grau I, 27 episódios (55,1%) grau II, 5 episódios (10,2%) grau III e três episódios (6,1%) de grau IV.

Tabela 6 - Distribuição do número de episódios de neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo o grau de toxicidade. Ribeirão Preto, 2018 (N=49).

Graus	Número e porcentagem %
Grau I	14 (28,6%)
Grau II	27 (55,1%)
Grau III	5 (10,2%)
Grau IV	3 (6,1%)

A **Tabela 7** demonstra os episódios de neutropenia registrados, por ciclos e semanas do tratamento quimioterápico proposto, totalizando 15 (30,6%) episódios no ciclo 1, 23 (47%) episódios no ciclo 2, 5 (10,2%) episódios no ciclo 3 e 6 (12,2%) episódios no final do tratamento quimioterápico. Não foi registrado nenhum episódio de neutropenia no ciclo 4 do tratamento quimioterápico entre os dois pacientes submetidos a quatro ciclos de tratamento. Nota-se que o maior número de ocorrências de neutropenia foram observados nos ciclos 1 e 2.

Nas **Tabelas 8 e 9** estão apresentados os registros de neutropenia agrupados de acordo com seus graus entre os ciclos e semanas de tratamento.

Tabela 7 - Episódios neutropênicos observados em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo a semana e ciclo de quimioterapia. Ribeirão Preto, 2018 (N=49).

Período	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Término da quimioterapia	Número e porcentagem %
Semana 1	2	6	2		10 (20,4%)
Semana 2	1	2			3 (6,1%)
Semana 3	1	1			2 (4,1%)
Semana 4		1			1 (2,1%)
Semana 5	3	2	2		7 (14,3%)
Semana 6	2	3	1		6 (12,2%)
Final do ciclo	6	8			14 (28,6%)
Final da quimioterapia				6	6 (12,2%)
Total	15	23	5	6	49 (100%)

Tabela 8 - Episódios neutropênicos observados em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo grau de neutropenia e ciclo de quimioterapia. Ribeirão Preto, 2018 (N=49).

Graus	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Término da quimioterapia	Total (%)
Grau I	1	8	4	1	14 (28,6%)
Grau II	11	11	1	4	27 (55,1%)
Grau III	1	4			5 (10,2%)
Grau IV	2			1	3 (6,1%)
Total	15	23	5	6	49 (100%)

Tabela 9 - Episódios neutropênicos registrados em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo grau de neutropenia entre as semanas e ciclos de quimioterapia. Ribeirão Preto, 2018 (N=49).

Graus	Ciclo 1 Semanas							Ciclo 2 Semanas							Ciclo 3 Semanas							Após QT	Número e porcentagem %
	1	2	3	4	5	6	Final	1	2	3	4	5	6	Final	1	2	3	4	5	6	Final		
Grau I	1							4		1	1	1		1	2				1	1		1	14 (28,6%)
Grau II	1	1	1		2		6	2	2			1	3	3					1			4	27 (55,1%)
Grau III						1								4									5 (10,2%)
Grau IV					1	1																1	3 (6,1%)
Total	2	1	1	0	3	2	6	6	2	1	1	2	3	8	2	0	0	0	2	1	0	6	49 (100%)

Durante os 146 ciclos e 876 semanas de quimioterapia realizados, foram constatados várias intercorrências, que interferiram diretamente na duração do tratamento quimioterápico. Dos 60 pacientes elegíveis para o estudo 36 (60%) apresentaram atrasos entre os ciclos e semanas do tratamento, em 30 (50%) houve redução de doses entre os ciclos e semanas de tratamento, e 21 (33,3%) houve suspensão entre as semanas de tratamento.

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo as intercorrências registradas. Ribeirão Preto, 2018 (N=60).

Intercorrências	Número e porcentagem %
Atrasos	36 (60%)
Reduções	30 (50%)
Suspensões	21 (35%)

O número de atrasos, entre as semanas de tratamento dos ciclos de quimioterapia, foram um total de 67 atrasos e a média foi de 5,02 dias. Os principais motivos para os atrasos foram: neutropenia, plaquetopenia, diarreia e náuseas e os demais motivos não foram relatados. Neste estudo foi registrado como motivo de atraso para a realização da quimioterapia o que os profissionais responsáveis pelo atendimento registraram nos impressos: relatório e acompanhamento pela enfermagem, APACS e nos prontuários.

Tabela 11 - Distribuição do número de motivos de atrasos registrados entre os pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX. Ribeirão Preto, 2018 (N=67).

Motivo do atraso	Número e porcentagem %
Neutropenia	6 (9%)
Plaquetopenia	5 (7,5%)
Diarreia e náuseas	2 (3%)
Não relatado	43 (64,1%)
Feriado	7 (10,4%)
Outros	3 (4,5%)
Falta de vaga	1 (1,5%)

Na **Tabela 12** estão demonstrados os motivos de atraso entre as semanas e os ciclos de tratamento. Pode-se observar que dos 67 motivos de atraso registrados entre as semanas de tratamento, 6 (9%) foram atrasados devido ao desenvolvimento de neutropenia. Não houve registro de atraso no entre os pacientes submetidos a quatro ciclos de tratamento quimioterápico.

Tabela 12 - Distribuição do número de motivos de atrasos entre os ciclos e semanas de quimioterapia, registrados entre os pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX. Ribeirão Preto, 2018 (N= 67).

Motivo do atraso	Ciclo 1						Ciclo 2						Ciclo 3						Número e porcentagem %
	Semanas						Semanas						Semanas						
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
Neutropenia			1				2						3						6 (9%)
Plaquetopenia					1			1			1		1				1		5 (7,5%)
Diarreia e náuseas					1					1									2 (3%)
Não relatado		6	7	4	7	4		1	1	1	3	1	1	2	2		1	2	43 (64,1%)
Feriado			1	1	1	3			1										7 (10,4%)
Outros		1			1				1										3 (4,5%)
Falta de vaga		1																	1 (1,5%)

Houve redução do tratamento quimioterápico em 30 pacientes com um total 40 ciclos de tratamento reduzidos. A neutropenia foi responsável por 17 reduções (42,5%), seguidos por 21 reduções (52,5%) não relatadas os motivos, um (2,5%) por neuropatia periférica e um (2,5%) por plaquetopenia. Assim como nos atrasos entre as semanas de quimioterapia, para a redução foram registrados como motivo de reduções entre os ciclos de quimioterapia, o que os profissionais responsáveis pelo atendimento registraram nos impressos: relatório e acompanhamento pela enfermagem, APACS e nos prontuários. **Tabela 13.**

Tabela 13 - Distribuição do número de motivos das reduções, segundo o ciclo de tratamento. Ribeirão Preto, 2018 (N=40).

Motivos das reduções	Número e porcentagem %
Neutropenia	17 (42,5%)
Não relatado	21 (52,5%)
Neuropatia periférica	1 (2,5%)
Plaquetopenia	1 (2,5%)

A **Tabela 14** demonstra os motivos de redução entre as semanas de tratamento quimioterápico. Ressalta-se que, entre as 876 semanas de quimioterapia realizadas pelos pacientes, houve redução de doses em 218 (24,8%) semanas de tratamento, destes, 87 (39,9%) foram reduzidas devido ao desenvolvimento de neutropenia.

A suspensão do tratamento quimioterápico entre as semanas de tratamento quimioterápico ocorreu em 21 pacientes com um total de 57 semanas de tratamento suspensas de 27 ciclos, conforme **Tabela 15**. Neste caso, novamente não houve registro de suspensão entre os pacientes submetidos a quatro ciclos de tratamento quimioterápico.

Tabela 14 - Distribuição do número de motivos reduções entre os ciclos e semanas de quimioterapia, registrados entre os pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX. Ribeirão Preto, 2018 (N=876).

Motivo da redução	Ciclo 1 Semanas						Ciclo 2 Semanas						Ciclo 3 Semanas						Ciclo 4 Semanas						Número e porcentagem m %	
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6		
Neutropenia					1	1	10	10	10	10	9	9	5	4	5	4	5	4							87 (39,9%)	
Neur. periférica													1	1	1	1	1	1							6 (2,8%)	
Não relatado				1	1	1	1	13	12	13	11	13	11	6	6	6	6	4	4	2	2	2	2	2	2	121 (55,5%)
Plaquetopenia													1	1			1	1							4 (1,8%)	
Total	0	0	1	1	2	2	23	22	23	21	22	20	13	12	12	11	11	10	2	2	2	2	2	2	218 (100%)	

Tabela 15 - Distribuição do número de suspensões entre as semanas de quimioterapia, registrados entre os pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX. Ribeirão Preto, 2018 (N=54).

Motivo da suspensão	Ciclo 1 Semanas						Ciclo 2 Semanas						Ciclo 3 Semanas						Número e porcentagem %
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
Neutropenia					1	2	1	1			1	2					1	1	10 (17,5%)
Neutropenia e diarreia					1														1 (1,7%)
Neutropenia e plaquetopenia												1							1 (1,7%)
Traqueobronquite									1	1	1								3 (5,3%)
Plaquetopenia						1			1	1	3	2			1	1	1	1	12 (21,1%)
Plaquetopenia e dor abdominal						1													1 (1,7%)
Internação										1									1 (1,7%)
Dor abdominal					1														1 (1,7%)
Não relatado				1	2	2						1		1	1	2	4	4	18 (31,7%)
Anemia										1	1	1							3 (5,3%)
Falta						1				1		1							3 (5,3%)
Elevação de enzimas hepáticas										1	1	1							3(5,3%)
Total	0	0	0	1	5	7	1	1	2	6	7	9	0	1	2	3	6	6	57(100%)

O risco para o desenvolvimento de NF foi avaliado neste estudo utilizando o índice de risco MASCC. Dos 25 pacientes neutropênicos 21 (84%) apresentaram baixo risco para o desenvolvimento de NF, 2 (8%) apresentaram alto risco, e dois (8%) apresentaram baixo e/ou alto risco concomitantemente.

Figura 1: Distribuição dos pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao regime quimioterápico FLOX, segundo o risco para o desenvolvimento de neutropenia febril. Ribeirão Preto, 2018 (N=25).

O escore MASCC foi calculado nos 49 episódios de neutropenia analisados com média de 20,83 pontos, variando de 17 a 23 pontos. O histograma da distribuição das frequências do índice de risco MASCC é mostrado na figura 2.

Figura 2: Distribuição das frequências do índice de risco MASCC entre os episódios de neutropenia. Ribeirão Preto, 2018 (N=49).

6. DISCUSSÃO

No mundo, o câncer de cólon e reto em ambos os sexos ocupam a terceira posição entre os cinco tipos de câncer mais comum, totalizando mais de 1,3 milhões de portadores de tumores malignos e representados por cerca de 10% da população mundial acometida pelo câncer (IARC, 2014). As ações de detecção precoce e rastreamento diminuem expressivamente a ocorrência de óbitos em consequência do câncer de cólon e reto. No entanto o advento de novos métodos terapêuticos e a inserção de novas drogas no tratamento quimioterápico, fornecem subsídios relevantes para melhorar a sobrevida desses pacientes (ANDRÉ et al., 2009; YOTHERS et al., 2011; IARC, 2014), e como resultado o surgimento de eventos adversos aumentam.

Para o tratamento quimioterápico do câncer de cólon e reto, o 5-FU e o AF são as drogas padronizadas (CUNNINGHAM et al., 2010), quando associadas ao irinotecano, oxaliplatina e agentes monoclonais como o bevacizumab e cetuximab, entre outros, compõem diversos regimes quimioterápicos utilizados para o tratamento do câncer de cólon e reto.

O tratamento quimioterápico está associado ao surgimento de diversas toxicidades indesejáveis, entre elas a neutropenia, que pode levar ao atraso e redução de doses, até mesmo a suspensão do tratamento. Tal efeito deve-se ao mecanismo de ação da quimioterapia que não atua unicamente sobre as células cancerosas, mas também entre células normais do organismo, como os glóbulos brancos, que são células importantes produzidas na medula óssea e atuam no sistema de defesa do organismo, combatendo as infecções (BONASSA; GATO, 2012; FLOWERS et al., 2013; KLASTERSKY et al., 2016).

Dados obtidos entre participantes de estudos em tratamento quimioterápico para o câncer de cólon e reto apontam que a idade média varia de 61 a 69 anos, semelhante à idade média encontrada neste estudo. As médias de idades desses participantes foram apresentadas no estudo sem distinção dos que apresentaram ou não neutropenia durante o tratamento quimioterápico (SHIMIZU et al., 2007; NISHINA et al., 2013; KIM et al., 2014).

O aumento da expectativa de vida da população mundial tem aumentado frequentemente em diversos países desenvolvidos, em virtude das melhorias de saúde pública, prevenção de doenças, nutrição, detecção precoce e o crescente avanço da medicina, tornando-se um enorme desafio a comunidade médica.

Muitos pacientes com câncer de cólon e reto possuem idade igual ou superior a 65 anos ou mais, dessa forma o aumento de complicações cresce à medida que a idade avança. O

surgimento de complicações do tratamento quimioterápico, em particular a neutropenia, é alta em pacientes idosos, se comparados em pacientes não idosos, embora a eficácia do tratamento seja a mesma (SALTZ et al., 2008; JACKSON et al., 2009; YOSHIDA et al., 2013), dado concordante com o encontrado neste estudo, onde 14 (55%) pacientes que apresentaram neutropenia em algum momento do tratamento quimioterápico, possuíam idade maior ou igual a 65 anos.

No que diz respeito ao sexo dos pacientes os resultados verificados neste estudo corroboram com os dados observados por Pectasides et al (2012), Nishina et al (2013), Kim et al (2014) e Munemoto et al (2015), no qual uma maior proporção de participantes foram compostos pelo sexo masculino.

Quanto à raça, poucos estudos relacionados ao tratamento quimioterápico para o câncer de cólon e reto citam a raça dos pacientes, somente um estudo apresentou esta variável e tal dado foi similar com os verificados neste estudo (SOBRERO et al., 2009).

Considerando o tipo histológico e a localização do tumor, os resultados obtidos neste estudo diferem da literatura nacional e internacional, onde independente do sexo o adenocarcinoma de cólon apresenta predominância em sua incidência sobre o adenocarcinoma de reto (ROQUE; FORONES, 2006; PECTASIDES et al., 2012; NISHINA et al., 2013; CARVALHO, 2014; MUNEMOTO et al., 2015).

O estadiamento histopatológico é uma ferramenta indispensável no diagnóstico do câncer de cólon e reto, fornecendo informações relevantes para a melhor escolha do tratamento adotado, além de otimizar o prognóstico dos pacientes acometidos pelo câncer. Sendo assim, as características de estadiamento entre os pacientes estudados devem ser ressaltadas.

De acordo com a classificação TNM, o percentual de pacientes com estadiamento III e/ou IV (91,7%) neste estudo vai ao encontro com os dados da literatura (ROQUE; FORONES, 2006; UYGYN et al., 2012; KIM et al., 2014).

Carvalho (2014) analisou por meio de um estudo retrospectivo na mesma instituição onde este estudo foi realizado, as características do estadiamento clínico em pacientes com câncer de cólon e reto, no período de 2000 a 2010. Dos 926 participantes, 502 (54,2%) dos pacientes foram diagnosticados com a doença em estágio III e/ou IV, demonstrando que os pacientes chegam ao serviço já apresentando lesões avançadas que comprometem negativamente o seu prognóstico. Tal dado é preocupante, pois uma pequena parcela de pacientes recebe o diagnóstico nos estádios iniciais da doença, no qual somente o tratamento

cirúrgico seria curativo, de acordo com diretrizes da *American Society of Colon and Rectal Surgeons* (ASCRS) publicados por Chang et al. (2012), se essa situação fosse diferente poderia diminuir expressivamente o surgimento dos eventos adversos provocados pelo tratamento quimioterápico, bem como a neutropenia.

Em contrapartida, é importante salientar que entre os motivos que favorecem o diagnóstico tardio de pacientes acometidos pelo câncer, destaca-se a dificuldade de acesso e/ou de atendimento nas diferentes unidades básicas de saúde (GOMIDE; PINTO; FIGUEIREDO, 2012), assim como a escassez de funcionários, o tempo de formação do profissional médico que em sua maioria é composta por profissionais iniciantes nos serviços de atenção primária a saúde, e a falta de conhecimento da equipe interdisciplinar como um todo.

Os dados verificados neste estudo sobre o estadiamento do câncer de cólon e reto e em outros da literatura nacional, apontam para a necessidade de ações de saúde efetivas voltadas para a detecção precoce e o rastreamento do câncer de cólon e reto, assim como a necessidade de maiores investimentos na atenção básica de saúde, o ajuste de profissionais treinados e capacitados para atuar no diagnóstico e no ensino da população por ele assistida (CARVALHO, 2014).

Os resultados encontrados neste estudo referente à presença de comorbidades entre os pacientes, são compatíveis com os resultados encontrados por Rosati e Cordio (2006) e Kim et al., (2014), que apresentam números semelhantes aos observados neste estudo.

A incidência de neutropenia induzida por quimioterapia relatada entre os diversos estudos levantados foi bastante variável, com resultados que sofreram grandes variações de um estudo para o outro. Cabe reforçar que somente um estudo encontrado utilizou o mesmo esquema quimioterápico proposto para este estudo, ou seja, o FLOX, sendo então, discutidos os resultados deste estudo com este único estudo utilizando mesmo regime e com o resultado de estudos levantados e realizados com outros esquemas quimioterápicos, a saber, 5-FU/AF (fluorouracil e ácido folínico), CAPOX ou XELOX (capecitabina e oxaliplatina), XELIRI (capecitabina e irinotecano), FOLFIRI (fluorouracil, ácido folínico e irinotecano), FOLFOX (fluorouracil, ácido folínico e oxaliplatina), TEGAFIRI (tegafur/uracil, ácido folínico oral e irinotecano), FOLFOXIRI (fluorouracil, ácido folínico, oxaliplatina e irinotecano), Capecitabina monodroga e Irinotecano monodroga combinados ou não com anticorpos monoclonais.

No entanto, mesmo com a grande variação na incidência de neutropenia entre um estudo e outro, a frequência de neutropenia de qualquer grau observados neste estudo foram compatíveis com os estudos que utilizaram os esquemas quimioterápicos XELOX, TEGAFIRI e Irinotecano monodroga (MUNEMOTO et al., 2015; SHIGETA et al., 2016; TERAZAWA et al., 2017).

Assim, Munemoto et al. (2015) em um estudo com 36 pacientes utilizando o esquema quimioterápico XELOX que contém oxaliplatina, uma das drogas presentes no esquema quimioterápico proposto neste estudo, obtiveram uma frequência de 20 (55,6%) pacientes com neutropenia de qualquer grau. Enquanto Terazawa et al. (2017), utilizando monoquimioterapia com irinotecano em 34 pacientes, observaram uma frequência de 17 (50%) pacientes com neutropenia de qualquer grau e Shigeta et al. (2016) com uso de TEGAFIRI, esquema quimioterápico que também contém irinotecano encontraram em 35 pacientes uma frequência de 14 (40%) pacientes com neutropenia de qualquer grau.

Tveit et al. (2012), através de um estudo multicêntrico, randomizado de fase III, em 566 doentes acometidos pelo câncer de cólon e reto, designou-os aleatoriamente para receber FLOX (braço A), cetuximab e FLOX (braço B) ou cetuximab combinado com FLOX intermitente (braço C). A frequência de neutropenia de qualquer grau foi semelhante nos três braços, com variação de 65% a 76% dos pacientes, dado não concordante com os encontrados neste estudo. Em relação à frequência de neutropenia de graus III/IV, a ocorrência novamente foi semelhante para os pacientes nos braços A, B e C (47%, 46% e 49%, respectivamente), porém divergente dos resultados observados neste estudo, em que a frequência de neutropenia de graus III/IV ocorreu em 8 (17%) pacientes que experimentaram neutropenia em algum momento do tratamento quimioterápico. Contudo vale ressaltar que neste estudo, o acréscimo de agentes monoclonais como o cetuximab não influenciou na frequência de neutropenia, porém a amostra de participantes é satisfatoriamente maior, o que pode trazer resultados e variações diferentes dos dados apresentados neste estudo onde a amostra foi menor, além de se tratar de um estudo de natureza retrospectiva.

Entretanto, em outros estudos da literatura internacional que utilizaram esquemas quimioterápicos distintos do utilizado neste estudo, tais como XELOX, XELIRI, FOLFIRI, TEGAFIRI, Irinotecano monodroga e FOLFOX a frequência de neutropenia de graus III/IV foram semelhantes aos encontrados neste estudo (SHIMIZU et al., 2007; PECTASIDES et al., 2012; UYGYN et al., 2012; KIM, S et al., 2013; LOUPAKIS et al., 2014; MUNEMOTO et al., 2015; SHIGETA et al., 2016; TERAZAWA et al., 2017).

Dessa forma, nos estudos utilizando FOLFOX e XELOX, Shimizu et al. (2007) com a participação de 51 pacientes, verificaram a ocorrência de neutropenia de graus III/IV em 10 (20%) pacientes que realizam tratamento quimioterápico com FOLFOX, ao mesmo tempo que Munemoto et al. (2015) em um estudo utilizando o esquema quimioterápico XELOX associado ao uso do agente monoclonal bevacizumab, relataram uma frequência de 8 (22,2%) pacientes com neutropenia de graus III/IV de um total de 36 pacientes.

Pectasides et al. (2012) em um único estudo analisando os regimes quimioterápicos XELIRI e FOLFIRI em 265 pacientes, sendo 133 no grupo XELIRI e 132 no grupo FOLFIRI com o uso de agentes monoclonais em ambos os grupos, encontraram uma frequência de 17 (13%) pacientes com neutropenia de graus III/IV no grupo XELIRI, e 29 (22%) pacientes no grupo FOLFIRI. Terazawa et al. (2017), utilizando monoquimioterapia com irinotecano em 34 pacientes, observaram uma frequência de 8 (23,5%) pacientes com neutropenia de graus III/IV.

Ainda que a neutropenia seja um evento adverso relevante, a literatura demonstra que os diversos regimes de quimioterapia utilizados no tratamento do câncer de cólon e reto são consistentemente eficazes, gerenciáveis e toleráveis (SHIMIZU et al., 2007; PECTASIDES et al., 2012; TVEIT et al., 2012; MUNEMOTO et al., 2015; SHIGETA et al., 2016; TERAZAWA et al., 2017).

A ocorrência da neutropenia induzida por quimioterapia é a principal toxicidade hematológica presente nos diversos regimes quimioterápicos para o tratamento do câncer de cólon e reto, sua ocorrência resulta comumente no atraso, reduções de dose, até mesmo a suspensão ou o abandono do tratamento quimioterápico, que comprometem os resultados do tratamento.

O número de atrasos, reduções de dose e suspensão do tratamento quimioterápico neste estudo entre os ciclos e semanas de tratamento foram relativamente altos. Entre os motivos que geraram essa situação, houve o predomínio da neutropenia nas três situações, porém a ocorrência deste efeito adverso pode ter sido subestimada devido à falta de registro dos mesmos, no qual a maioria dos registros não foi relatada.

Gozzo (2008), em um estudo realizado nessa mesma instituição, porém com população e regime de quimioterapia distinto deste estudo, aponta que o registro dos efeitos adversos atribuídos ao tratamento quimioterápico fica em segundo plano devido ao grande número de atendimentos realizados na instituição pelas equipes médicas e de enfermagem, e pelos mesmos considerarem que eventos adversos como náusea, vômito, alopecia são eventos

esperados e frequentes em indivíduos recebendo tratamento quimioterápico, deixando assim de registrar tais ocorrências.

Isso também pode estar associado ao grande número de eventos não relatados neste estudo, quando relacionados à ocorrência de neutropenia induzida por quimioterapia, uma vez que a confirmação dos valores dos glóbulos brancos é obtida por meio dos resultados laboratoriais, e consequentemente não sendo registrado nos impressos e prontuários dos pacientes por já constar no sistema hospitalar e assim sendo subnotificados.

A neutropenia decorrente do tratamento quimioterápico é a toxicidade hematológica que mais influencia na dosagem e programação dos ciclos de quimioterapia no tratamento do câncer, além de potencializar o risco de desenvolvimento de infecções graves nos pacientes. Embora, a redução da dose e/ou atraso do ciclo de quimioterapia restrinjam a incidência de neutropenia e outras toxidades hematológicas, tais medidas afetam negativamente o resultado do tratamento, e por este motivo devem ser evitadas (SCHWENKLENKS et al., 2011).

O risco de NF é usualmente baseado no regime de tratamento quimioterápico realizado e intimamente relacionado ao potencial mielotóxico do mesmo. Martins (2014), através de um estudo retrospectivo realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP com o objetivo de caracterizar clínica e laboratorialmente pacientes com diagnóstico de NF e portadores de tumores exclusivamente sólidos, mostrou que a NF em pacientes com tumores sólidos ocorre como uma complicação da quimioterapia, sendo mais frequente em regimes de quimioterapia intensivos, como os utilizados no tratamento de sarcomas ósseos e de partes moles e no câncer de testículo, porém podendo acontecer durante o tratamento de neoplasias mais frequentes, como o câncer de cólon e reto, pulmão e mama.

A avaliação de risco do desenvolvimento de NF é uma medida de extrema importância que auxilia na escolha e decisão do melhor tratamento do paciente, sendo a hospitalização com a utilização de antibióticos de amplo espectro para os pacientes de alto risco, ou tratamento ambulatorial com uso de antibioticoterapia oral em pacientes de baixo risco, conforme índice risco da MASCC (KANNANGARA, 2006).

As diretrizes da IDSA e da NCCN recomendam que a estratificação do risco deva ser realizada durante a avaliação inicial do doente com NF (FREILFELD et al., 2011; CRAWFORD et al., 2017).

Pascoe (2011), afirma que a maioria dos doentes com tumores sólidos e linfomas comporta-se como doentes de baixo risco para o desenvolvimento da NF, dados que corrobora com os resultados obtidos neste estudo, onde grande parte dos pacientes que experimentaram

neutropenia em algum momento do tratamento quimioterápico proposto para este estudo, apresentou baixo risco para o desenvolvimento de NF, segundo score de avaliação da MASCC.

Observou-se neste estudo que as taxas de ocorrência de neutropenia em pacientes com diagnóstico de câncer de cólon e reto submetidos ao tratamento quimioterápico com FLOX, corroboram com o que está descrito na literatura científica consultada, através da discussão com os diferentes protocolos de quimioterapia levantados.

Por essa razão, o trabalho do enfermeiro oncologista e sua equipe de enfermagem são de extrema importância no auxílio aos pacientes em tratamento quimioterápico atingidos por este efeito adverso durante e após o término do tratamento, devendo os mesmos orientá-los sobre os cuidados e condutas a serem realizadas nos casos de sua ocorrência.

Gozzo (2008), diz que o profissional enfermeiro deve planejar atividades de educação em serviço com sua equipe, para que todos tenham ações de saúde uniformes, relacionadas ao manejo dos efeitos adversos, orientações ao paciente e familiar, bem como o devido registro dos efeitos adversos observados e relatados por estes. Tal atitude facilita o entendimento dos pacientes frente ao manejo adequado das medidas necessárias para melhorar os resultados do tratamento a longo prazo.

Contudo, cabe também ao enfermeiro, a busca constante pelo conhecimento em sua área de atuação, a fim de adquirir habilidades psicomotoras, conhecimento científico sobre a ação dos agentes quimioterápicos e o preparo do paciente e familiar por ele assistidos, contribuindo para a prestação de uma assistência de enfermagem resolutiva e de qualidade, obtendo sucesso nos resultados finais do tratamento e, conseqüentemente diminuindo a ocorrência de atrasos, reduções de dose, suspensão e/ou abandono do tratamento.

7. CONCLUSÃO

Esse estudo permitiu levantar a ocorrência de neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos ao tratamento com o esquema FLOX, encontramos que dos 60 pacientes participantes no estudo, 41,7% apresentaram neutropenia em algum momento do tratamento quimioterápico. Entre estes 60 pacientes, 21,6% apresentaram um episódio de neutropenia, dois episódios foram observados em 13,3% dos pacientes, quatro episódios em 3,4% dos pacientes e, 3,4% dos pacientes desenvolveram seis episódios de neutropenia.

No total, foram identificados 49 episódios de neutropenia, sendo 28,6% grau I, 55,1% grau II, 10,2% grau III e 6,1% grau IV. Com relação à avaliação de risco de acordo com o índice de risco da MASCC encontramos dos 25 pacientes neutropênicos, 21 (84%) apresentaram baixo risco para o desenvolvimento de neutropenia febril, 2 (8%) apresentaram alto risco, e dois (8%) apresentaram baixo e/ou alto risco concomitantemente.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neutropenia induzida por quimioterapia é uma condição associada com uma frequência significativa entre as toxicidades hematológicas nos diversos regimes quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de cólon e reto. No geral os estudos demonstram que a incidência de neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto tem incidência relativamente baixa em seus diferentes graus, apesar de haver associação significativamente alta das taxas de neutropenia como o efeito adverso mais relatado nos diversos regimes entre as toxicidades hematológicas.

Este estudo objetivou identificar a ocorrência de neutropenia em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico para o câncer de cólon e reto e a avaliação do risco de NF, segundo índice de risco da MASSC nos pacientes que experimentaram neutropenia em algum momento do tratamento quimioterápico, mostrando que a incidência de neutropenia e o risco para o desenvolvimento de NF em pacientes tratados com o regime quimioterápico FLOX, corrobora com os resultados de estudos encontrados na literatura nacional e internacional, discutidos entre os diferentes regimes de quimioterapia disponíveis no tratamento do câncer de cólon e reto.

Os resultados observados nesse estudo e as evidências encontradas na literatura apontam para a necessidade de estudos com melhores níveis de evidência, com maiores amostragens, e também com a elaboração de instrumentos que forneçam o melhor registro de informações da incidência de neutropenia nas instituições de saúde para que essas não sejam subnotificadas.

Dessa maneira, a real identificação da neutropenia irá contribuir também para uma assistência de enfermagem de qualidade, a fim de estabelecer orientações aos pacientes sobre os cuidados e manejo do efeito adverso, bem como o conhecimento de suas complicações, reduzindo o número de atrasos e/ou reduções de doses, além de melhorar os resultados do tratamento.

REFERÊNCIAS

- AAPRO, M. S. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. **European Journal of Cancer Care**, v. 47, n. 1, p. 28-32, 2011.
- ALLEGRA, C. J. et al. Initial safety report of NSABP C-08: a randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 20, p. 3385– 3390, 2009.
- ANDRÉ, T. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 19, p. 3109-3116, 2009.
- ARKENAU, H. T. et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic cancer: a pooled analysis of randomized trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 36, p. 5910–5910, 2008.
- ASCO – American Society of Clinical Oncology. **Statistics for Colorectal Cancer**, 2017.
- ATALAIA, G.; VASCONCELOS, P.; BRAGANÇA, N. Neutropenia Febril. **Revista Clínica do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca**, v. 3, n. 1, 2015.
- BELESSO, M. et al. Triagem para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril. **Revista de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 5, 2010.
- BELESSO, Marcelo. **Tratamento Ambulatorial da Neutropenia Febril**. 2008. 86f. Dissertação de (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.
- BONASSA, E. M. A.; GATO, M.I.R. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 2012.
- BORGES, G. et al. Neutropenia Febril em pacientes com câncer e baixo risco de complicações: tratamento ambulatorial versus tratamento hospitalar. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 9, n. 33, 2013.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **ABC do Câncer. Abordagens Básicas para o Controle do Câncer**. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2018.
- CALIL, A. M.; PRADO, C. Ensino de oncologia na formação do enfermeiro. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 4. p. 671-674, 2010.

CARMICHAEL, J. C. MILLS, S. Surgical management of familial adenomatous polyposis. **Seminars in Colon & Rectal Surgery**, v. 22, n. 2, p. 108-111, 2011.

CARVALHO, Rosimeire Aparecida de Oliveira de. **Análise do perfil epidemiológico e sobrevida de pacientes com câncer colorretal em um hospital universitário de 2000 a 2010**. 2014. 84f. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2014.

CHAN, A. T.; GIOVANNUCII, E. L. Primary prevention of colorectal cancer. **Gastroenterology**, v. 138, n. 6, p. 2029-2043, 2011.

CHANG, G. J. et al. Practice Parameters for the Manegement of Colon Cancer. **Diseases of the colon and rectum**, v. 55, n. 8, p. 831-843, 2012.

CHERIF, H. et al. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologicv malignancies. **Haematologica**, v. 91, n. 2, 2006.

CRAWFORD, J. et al. Myeloid Growth Factors, Version 2.2017 Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 15, n. 12, p. 1520-1541, 2017.

CUNNINGHAM, D. et al. Colorectal cancer. **Lancet**, v. 20, p. 1030-1047, 2010.

DURADO, D. B. et al. Colonoscopy Surveillance After Polypectomy and Colorectal Cancer Resection. Consensus Guidelines from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. **American Academy of Family Physicians**. v. 77, n. 7, p. 995-1002, 2008.

FLOWERS, C. R. et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 6, p. 794-810, 2013.

FREIFELD, A. G. 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. **Clinical infectious diseases**, v. 52, n. 4, p. 56-93, 2011.

GEORGALA, A.; KLASTERSKY, J. A. Prophylaxis of febrile neutropenia in adults receiving chemotherapy needs to be adapted to the risk. **Expert Review of Hematology**, v. 8, n. 1, p. 115-121, 2015.

GIRMENIA, C. et al. Early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in patients with hematologic malignancies and low-risk febrile neutropenia. **Annals of Hematology**, v. 86, n. 4, p. 263-270, 2007.

GOMIDE, M. F. S.; PINTO, I. C.; FIGUEIREDO, L. A. Acessibilidade e demanda em uma Unidade de Pronto Atendimento: perspectiva do usuário. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, n. 2, p. 19-25, 2012.

GOZZO, Thais de Oliveira. **Toxicidade ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama**. 2008. 113f. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2008.

HINKLE, J. L.; CHEEVER, K. H. (Eds). **Brunner & Suddarth. Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2v. 2016.

HOFF, P. M. G.; DIZ, M. D. P. E.; PEREIRA, J. **Manual de condutas em Oncologia**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

HOFFMAN, R. et al. **Hematology: Basic Principles and Practice**. 6ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.

HUGHES, W. T. et al. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. **Clinical Infectious Diseases**, 2002.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER. **Press release n° 224**: Global battle against cancer won't be won with treatment alone Effective prevention measures urgently needed to prevent cancer crisis. Lyon/London, 2014.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER. **GLOBOCAN 2012**: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Lyon/London, 2014.

INNES, H. et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. **Supportive Care in Cancer**, v. 16, n. 5, p. 485-491, 2008.

JACKSON, N. A. et al. Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer. **Cancer**, v. 115, p. 2617–2629, 2009.

KANNANGARA, S. Management of febrile neutropenia. **Community Oncology**, v. 3, n. 9, p. 585-591, 2006.

KLASTERSKY, J. et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 10, n. 16, p. 2028-2051, 2000.

KLASTERSKY, J. et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v. 27, (supp 5) p. 111-118, 2016.

KIM, C. A. K. et al. Efficacy and safety of single agent or combination adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon cancer: a Canadian cancer institute experience. **Clinical Colorectal Cancer**, v. 13, n.3, p. 199-206, 2014.

KIM, J. Y. et al. Practical outcome of adjuvant FOLFOX4 chemotherapy in elderly patients with stage III colon cancer: single-center study in Korea. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 43, n. 2, p. 132–138, 2013.

KIM, S. et al. Bifractionated CPT-11 with LV5FU2 infusion (FOLFIRI-3) in combination with bevacizumab: clinical outcomes in first-line metastatic colorectal cancers according to plasma angiopoietin-2 levels. **BioMed Central Cancer**, v. 13, p. 611, 2013.

KONDO, A. T.; HAMERSCHLAK, N. Leucopenia, alterações dos neutrófilos e agranulocitose. In: HAMERSCHLAK, N. **Manual de hematologia**: programa integrado de hematologia e transplante de medula óssea. São Paulo: Manole, 2010. Cap. 14, p. 101-111.

LAFAYETTE, F. Radioterapia. In: FONSECA, S.M.; PEREIRA, S.R. **Enfermagem em Oncologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

LOBIONDO-WOOD, G.; HABER, J. **Pesquisa em enfermagem**. Métodos, avaliação crítica e utilização. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001.

LOUPAKIS, F. et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. **The New England journal of medicine**, v. 371, n. 17, p. 1609-1618, 2014.

LYMAN, G. H. et al. Risk Models for Predicting Chemotherapy-Induced Neutropenia. **Oncologist**, v. 10, p. 427-437, 2005.

MARTINS, A. V. C.; DIDIER, M. E. V. Neutropenia Febril. In: FONSECA, R. P.; COELHO, O. F. L. **Urgências Oncológicas no Pronto-socorro**: uma abordagem para o clínico. São Paulo: Atheneu, 2015. Cap. 18, p. 187-196.

MARTINS, Renata Eiras. **Avaliação do risco de complicações decorrentes de neutropenia febril em pacientes tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo**. 2014. 76f. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, 2014.

MATSUOKA, H. et al. Efficacy of intravenous ciprofloxacin in patients with febrile neutropenia refractory to initial therapy. **Leukemia and lymphoma**, v. 47, n. 8, p. 1618-1623, 2006.

MOORES, K. G. Safe and effective outpatient treatment of adults with chemotherapy-induced neutropenic fever. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 64, p. 717-722, 2007.

MUNEMOTO, Y. et al. Capecitabine and oxaliplatin combined with bevacizumab are feasible for treating selected Japanese patients at least 75 years of age with metastatic colorectal cancer. **BioMed Central Cancer**, v. 15, p. 786, 2015.

NASCIMENTO, Talita Garcia. **Neutropenia e qualidade de vida em mulheres com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico**. 2012. 74f. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2012.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Common Toxicity Criteria for Adverse Events, version 4.03. 2010.**

NICOLUSSI, Adriana Cristina. **Qualidade de vida de pacientes com cancer de cólon e reto: revisão integrativa da literature.** 2008. 209f. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2008.

NIRENBERG, A. et al. Emergency department waiting times for patients with cancer with febrile neutropenia: a pilot study. **Oncology Nursing Forum**, v. 31, n. 4, p. 711-715, 2004.

NISHINA, T. et al. A Phase II Clinical Study of mFOLFOX6 Plus Bevacizumab as First-line Therapy for Japanese Advanced/Recurrent Colorectal Cancer Patients. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 43, n. 11, p. 1080-1086, 2013.

PAIVA, S. M. M. **Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante.** 2006. 111f. Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

PASCOE, J. Developments in the management of febrile neutropenia. **British journal of cancer**, v. 105, n. 5, p. 597-598, 2011.

PECTASIDES, D. et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. **BioMed Central Cancer**, v. 12, p. 27, 2012.

POLIT, D. F.; BECK, C. T. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem: avaliação das evidências para a prática da enfermagem.** 7ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2011.

ROQUE, V. M. N.; FORONES, N. M. Avaliação da qualidade de vida e toxicidades em pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia adjuvante baseada em fluoropirimidinas. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.43, n. 2, p. 94-101, 2006.

ROSATI, G.; CORDIO, S. Single-agent irinotecan as second-line weekly chemotherapy. In elderly patients with advanced colorectal cancer. **Tumori**, v. 92, p. 290-294, 2006.

TALCOTT, J. A. et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. **Archives of Internal Medicine**, v. 148, n. 12, p. 2561-2568, 1988.

SALTZ, L. B. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, p. 2013-2019, 2008.

SARAGIOTTO, D. F. et al. Tumores de Cólon. In: HOFF, P.M.G. et al. **Tratado de Oncologia.** São Paulo: Atheneu, 2v. 2013. Cap. 123, p. 1731-1766

SBOC – Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Manual de condutas 2011. Minas Gerais: Prol Editora Gráfica, Outubro 2011. 589 p.

SCHWENKLENKS, M. et al. Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 4, p. 483-490, 2011.

SHIGETA, K. et al. Randomized phase II trial of TEGAFIRI (tegafur/uracil, oral leucovorin, irinotecan) compared with FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) in patients with unresectable/recurrent colorectal cancer. **International journal of cancer**, v. 139, n. 4, p. 946-954, 2016.

SHIMIZU, T. et al. Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: post-approval Japanese population experience. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 12, n. 3, p. 218-223, 2007.

SMITH, T. J. et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 11, n. 6, p. 511-513, 2015.

SOBRERO, A. et al. Phase IV Study of Bevacizumab in Combination with Infusional Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan (FOLFIRI) in First-Line Metastatic Colorectal Cancer. **Oncology**, v. 77, n. 2, p. 113-119, 2009.

SOCIETY, A. C. Cancer Facts & Figures 2017. American Cancer Society Inc., 2017

SOUZA VIANA, L. et al. Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 16, p. 841-846, 2008.

SUNAGA, T. et al. The association between neutropenia and prognosis in stage III colorectal cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. **European Journal of Cancer Care**, v. 23, n. 1, p. 394-400, 2014.

STRYKER, S. J. et al. Natural history of untreated colonic polyps. **Gastroenterology**, v. 93, n. 5, p. 1009-1013, 1987.

TERAZAWA, T. et al. Phase II study of cetuximab with irinotecan for KRAS wild-type colorectal cancer in Japanese patients. **Asia-Pacific journal of clinical oncology**, v. 13, n.2, p. 132-137, 2017.

TORRES, L. G.; TABAK, D. Neutropenia Febril e Câncer – parte 1. **Revista Onco**, Rio de Janeiro, 2011.

TVEIT, K. M. et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. **Journal of clinical oncology**, v. 30, n. 15, p. 1755-1762, 2012.

UYGYN, K. et al. Xeliri Plus Bevacizumab Compared with Folfiri Plus Bevacizumab as First-Line Setting in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Experiences at Two-Institutions. **Asian Pacific journal of cancer prevention**, v. 14, n. 4, p. 2283-2288, 2013.

UYS, A.; RAPOPORT, B. L.; ANDERSON, R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. **Supportive Care in Cancer**, v. 12, p.555-560, 2004.

YOSHIDA, M. et al. Retrospective Study as First-Line Chemotherapy Combined Anti-VEGF Antibody with Fluoropyrimidine for Frail Patients with Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. **Digestion**, v. 87, p. 59-64, 2013.

YOTHERS, G. et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 28, p. 3768-3774, 2011.

ANEXO A

HEMOGRAMA	Valores Normais
Hemácias	Homem = 4.500.000 a 5.500.000/mm ³ Mulher = 4.000.000 a 5.000.000/mm ³
Leucócitos	4.000 a 11.000/mm ³
Hemoglobina	Homem = 13,5 a 17,5 g% Mulher = 12,0 a 15,5 g%
Contagem específica	
Bastonetes	3 a 5 %
Eosinófilo	1 a 3 %
Basófilo	0,0 a 0,75 %
Linfócito	25,0 a 33,0 %
Monócitos	3,0 a 7,0 %
Segmentados	54 a 62%

Fonte: Procedimentos técnicos dos laboratórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2018.

ANEXO B

Grau de toxicidade não hematológica para o tratamento quimioterápico

<i>Toxicidade</i>	<i>Grau 1</i>	<i>Grau 2</i>	<i>Grau 3</i>	<i>Grau 4</i>
<i>Hematológica</i>				
Hemoglobina	10,0 - LIN	8,0 – 9,9	6,5 – 7,9	< 6,5g/dl
Plaquetas	75.000 - LIN	50.000 – 74.000	25.000 – 49.000	< 25.000 µ/L
Leucócitos	3.000 - LIN	2.000 – 3.000	1.000 – 2.000	< 1.000 µ/L
Neutrófilos	1.500 - LIN	1.000 – 1.5000	500 – 1.000	< 500 µ/L
Linfócitos	1.500 – 2.000	1.000 – 1.5000	500 – 1.000	< 500 µ/L

Fonte: Bonassa (2012), National Cancer Institute (2010).

ANEXO C

Sistema de pontuação da Associação Multinacional de Cuidados e Suporte ao Câncer (MASCC)

Critérios de Proteção		Pontuação
10.	Intensidade da doença: sintomas ausentes ou leves	5
11.	Intensidade da doença: sintomas moderados	3
12.	Intensidade da doença: sintomas graves	0
13.	Ausência de hipotensão (PAS>90mmHg)	5
14.	Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
15.	Tumor sólido/ linfoma sem infecção fúngica prévia	4
16.	Ausência de desidratação	3
17.	Febre de origem ambulatorial	3
18.	Idade <60 anos	2
Total de pontos: 26 pontos. Baixo risco ≥ 21 pontos; alto risco < 21 pontos		
5.	Pontos atribuídos para a variável intensidade da doença não são cumulativos	
6.	PAS: Pressão Arterial Sistólica	
7.	Doença pulmonar obstrutiva crônica caracterizada pela presença de asma brônquica aguda, ou enfisema, ou necessidade de terapia de oxigênio, ou uso de corticosteroides e/ou broncodilatadores	
8.	Desidratação: necessidade de hidratação endovenosa	

Fonte: MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer (klastersky et al., 2000). Reimpresso com permissão. © 2000 Sociedade Americana de Oncologia Clínica. Todos os direitos reservados.

ANEXO D

FMRP-USP RIBEIRÃO PRETO	ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM Central de Quimioterapia - Ambulatorial ACOMPANHAMENTO	
Data: ____/____/____ Início: ____:____ Especialidade: _____ Indicação Terapêutica: _____ Seção/ Ciclo: _____ Acompanhante: ( ) Não ( ) Sim Parentesco: _____ Nome: _____ Primeira vez de quimioterapia: ( ) Sim ( ) Não Primeira vez na Central: ( ) Sim ( ) Não		
I - Avaliação Pré Quimioterapia Necessidade de Oxigenação: ( ) Ar ambiente ( ) Oxigênio _____ l/min Respiração: ( ) Eupneico ( ) Dispneico ( ) Tóraco-Abdominal ( ) Superficial ( ) Profunda Tosse: ( ) Ausente ( ) Presente ( ) Seca ( ) Produtiva Traqueostomia: ( ) Sim ( ) Não ( ) Portex ( ) Metálica nº _____ Secreção/Característica ( ) Ausente ( ) Fluida ( ) Semi espessa ( ) Espessa ( ) Branca ( ) Amarelada ( ) Esverdeada ( ) Com estrias de sangue Nec. Circulação: FC _____ bpm PA _____ x _____ mmHg Pulso: ( ) Rítmico ( ) Arritmico ( ) Fraco ( ) Cheio Nec. Termorregulação: T _____ °C Apresentou febre na última semana? ( ) Não ( ) Sim _____ °C Nec. Senso Percepção: ( ) Orientado ( ) Desorientado Apresentou após último ciclo/sessão: ( ) Náuseas - Grau: _____ ( ) Vômitos - Grau: _____ ( ) Diarréia - Grau: _____ ( ) Constipação - (nº dias): _____ ( ) Alterações na fezes - qual: _____ ( ) Queixa Urinária - qual?: _____ ( ) Mucosite ( ) Alteração no paladar ( ) Inapetência ( ) Disfagia ( ) Ganho/Perda de Peso ( ) Xerostomia ( ) Icterícia ( ) Síndrome mão-pé ( ) Hiperpigmentação pele/unha ( ) Neuropatia Periférica ( ) Fadiga ( ) Alteração nas unhas ( ) Alopecia ( ) Diminuição da libido ( ) Diminuição auto estima ( ) Desânimo ( ) Tristeza ( ) Calmo (a) ( ) Preocupação ( ) Agressividade ( ) Outros _____ Sinais/Sintomas /Queixas Atuais: _____ _____ _____ Relato de Dor: ( ) Não ( ) Sim Local: _____ Frequência: _____ Controlada com Uso de Analgésicos: ( ) Sim ( ) Não Citar Quais: _____ Intercorrências no local de punção venosa da quimioterapia anterior: ( ) Não ( ) Sim: _____ Ex. Lab.: Hemograma (____/____/____): Hb: _____ g/dl GB: _____ µ/dl Neutrófilos: _____ µ/dl Plaquetas: _____ µ/dl Outros: _____ Mobilidade: ( ) Deambula s/ auxílio ( ) Deambula c/ auxílio ( ) Acamado Anotação: _____ _____ Enfermagem/COREN-SP _____		
2 - Assistência na Infusão dos Medicamentos Acesso Venoso: ( ) Periférico ( ) Cateter totalmente implantado ( ) Já puncionado desde ____/____/____ Dispositivo de punção: ( ) Teflon nº _____ ( ) Intima nº _____ ( ) Microfusor nº _____ ( ) Hubber nº _____ Localização do cateter totalmente implantado: _____ Punção realizada por: (Enfermagem/COREN-SP) _____		

Dispositivo com:

- Refluxo de sangue: ☐ Sim ☐ Não
 - Resistência em bolus: ☐ Sim ☐ Não
 - Fluxo de soro: ☐ Sim ☐ Não

Cobertura utilizada:

- ☐ Fita hipoalergênica ☐ Gaze estéril
☐ Filme transparente estéril curta permanência
☐ Filme transparente estéril longa permanência
☐ Rede venosa: ☐ Preservada ☐ Calibrosa
☐ Frágil ☐ Fina ☐ Endurecida ☐ Não palpável ☐ Não visível Número de tentativas de punção: _____

Hidratação, Medicamentos e Quimioterápicos	Via	Volume	Início (h)	Término (h)	Carimbo / Assinatura

Extravasamento: ☐ Não ☐ Sim, droga _____ Preenchido Impresso ☐ Sim ☐ NãoOcorrências durante infusão: ☐ Reação de hipersensibilidade ☐ Reação no local da punção venosa ☐ Vômitos☐ Outros _____Aceitou/ apresentou ☐ Alimentação VO/ SNE ☐ Água ☐ Diurese

Atividade complementar: _____

Anotação: _____

Assinatura/carimbo: _____

3- Avaliação Pós Quimioterapia

Término: _____ : _____ Próxima quimioterapia: ____/____/____

- ☐ Entregue medicamento de uso domiciliar _____
☐ Liberado com acesso venoso puncionado _____
☐ Agendada próxima heparinização do cateter totalmente implantado ____/____/____ Local: _____
☐ Intercorrências procurar HC/ UE ou Unidade Básica do município de origem
☐ Orientações dos efeitos colaterais específicos do protocolo

Condições gerais da liberação: ☐ Mesmas condições que ao iniciar a terapia ☐ Outras

Anotação: _____

Assinatura/carimbo: _____

ANEXO E

Centro Colaborador da OPAS/OMS para o
Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Avenida Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902
Fone: 55 16 3315.3382 - 55 16 3315.3381 - Fax: 55 16 3315.0518
www.eerp.usp.br - eerp@usp.br

Ofício CEP-EERP/USP nº 310/2017, de 21/12/2017

Prezada Senhora,

Comunicamos que o projeto de pesquisa abaixo especificado foi analisado e considerado **aprovado** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-EERP/USP) em sua 35ª Reunião Extraordinária, realizada em 20 de dezembro de 2017.

Protocolo CAAE: 76149817.3.0000.5393

Projeto: NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CÂNCER SUBMETIDOS A TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Pesquisadores: Rafael Fernando Mendes Barbosa
Namie Okino Sawada (orientadora)

Em atendimento à Resolução 466/12, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,

Prof.ª Dra. Angelita Maria Stabile
Coordenadora do CEP-EERP/USP

Ilma. Sra.

Prof.ª Dra. Namie Okino Sawada

Departamento de Enfermagem Geral e Especializada
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

ANEXO F

Ofício CEP-EERP/USP nº 080/2018, de 16/04/2018

Prezada Senhora,

Comunicamos que as alterações no projeto de pesquisa abaixo especificado foram analisadas e consideradas **aprovadas "ad referendum"** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-EERP/USP) em 12 de abril de 2018.

Protocolo CAAE: 76149817.3.0000.5393

Projeto: Neutropenia em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante

Pesquisadores: Rafael Fernando Mendes Barbosa
 Namie Okino Sawada (orientadora)

Em atendimento à Resolução 466/12, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,

 Prof.ª Dra. Angelita Maria Stabile
 Coordenadora do CEP-EERP/USP

Ilma. Sra.

Prof.ª Dra. Namie Okino Sawada

Departamento de Enfermagem Geral e Especializada
 Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

APÊNDICE A
INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nº de ordem: _____ **Registro no hospital:** _____ **Óbito:** ( ) Sim ( ) Não

Nome (iniciais): _____ **Idade:** _____ (em anos completos)

Sexo: 1. ( ) Feminino 2. ( ) Masculino

Raça: _____

Estado Civil: 1. ( ) Casado(a) 2. ( ) Divorciado(a) 3. ( ) Viúvo(a) 4. ( ) Solteiro(a)
5. ( ) União estável 6. ( ) Outros: _____

Comorbidades: 1. ( ) Hipertensão Arterial 2. ( ) Diabetes Mellitus 3. ( ) Cardiopatia
4. ( ) Anemia ( ) Outros: _____

Diagnóstico médico: _____

Data do diagnóstico: ____/____/____

Biópsia: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não **Tipo:** _____

Estádio da doença: _____

Esquema quimioterápico proposto: _____

CICLO I	
Semana 1	Semana 2
Hemograma pré-quimioterapia:	Hemograma pré-quimioterapia:
GV:	GV:
Hb:	Hb:
Plaquetas:	Plaquetas:
GB:	GB:
Neutrófilos:	Neutrófilos:
Linfócitos:	Linfócitos:
Monócitos:	Monócitos:
Eosinófilos:	Eosinófilos:
Basófilos:	Basófilos:
Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não	Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não
Nº de dias:	Nº de dias:
Motivo:	Motivo:
OBS:	OBS:
Semana 3	Semana 4
Hemograma pré-quimioterapia:	Hemograma pré-quimioterapia:
GV:	GV:
Hb:	Hb:
Plaquetas:	Plaquetas:
GB:	GB:
Neutrófilos:	Neutrófilos:

Linfócitos:	Linfócitos:
Monócitos:	Monócitos:
Eosinófilos:	Eosinófilos:
Basófilos:	Basófilos:
Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não	Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não
Nº de dias:	Nº de dias:
Motivo:	Motivo:
OBS:	OBS:
Semana 5	Semana 6
Hemograma pré-quimioterapia:	Hemograma pré-quimioterapia:
GV:	GV:
Hb:	Hb:
Plaquetas:	Plaquetas:
GB:	GB:
Neutrófilos:	Neutrófilos:
Linfócitos:	Linfócitos:
Monócitos:	Monócitos:
Eosinófilos:	Eosinófilos:
Basófilos:	Basófilos:
Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não	Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não
Nº de dias:	Nº de dias:
Motivo:	Motivo:
OBS:	OBS:

CICLO II	
Semana 1	Semana 2
Hemograma pré-quimioterapia:	Hemograma pré-quimioterapia:
GV:	GV:
Hb:	Hb:
Plaquetas:	Plaquetas:
GB:	GB:
Neutrófilos:	Neutrófilos:
Linfócitos:	Linfócitos:
Monócitos:	Monócitos:
Eosinófilos:	Eosinófilos:
Basófilos:	Basófilos:
Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não	Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não
Nº de dias:	Nº de dias:
Motivo:	Motivo:
OBS:	OBS:
Semana 3	Semana 4
Hemograma pré-quimioterapia:	Hemograma pré-quimioterapia:
GV:	GV:

Hb:	Hb:
Plaquetas:	Plaquetas:
GB:	GB:
Neutrófilos:	Neutrófilos:
Linfócitos:	Linfócitos:
Monócitos:	Monócitos:
Eosinófilos:	Eosinófilos:
Basófilos:	Basófilos:
Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não	Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não
Nº de dias:	Nº de dias:
Motivo:	Motivo:
OBS:	OBS:
Semana 5	Semana 6
Hemograma pré-quimioterapia:	Hemograma pré-quimioterapia:
GV:	GV:
Hb:	Hb:
Plaquetas:	Plaquetas:
GB:	GB:
Neutrófilos:	Neutrófilos:
Linfócitos:	Linfócitos:
Monócitos:	Monócitos:
Eosinófilos:	Eosinófilos:
Basófilos:	Basófilos:
Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não	Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não
Nº de dias:	Nº de dias:
Motivo:	Motivo:
OBS:	OBS:

CICLO III	
Semana 1	Semana 2
Hemograma pré-quimioterapia:	Hemograma pré-quimioterapia:
GV:	GV:
Hb:	Hb:
Plaquetas:	Plaquetas:
GB:	GB:
Neutrófilos:	Neutrófilos:
Linfócitos:	Linfócitos:
Monócitos:	Monócitos:
Eosinófilos:	Eosinófilos:
Basófilos:	Basófilos:
Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não	Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não
Nº de dias:	Nº de dias:
Motivo:	Motivo:
OBS:	OBS:

Semana 3	Semana 4
Hemograma pré-quimioterapia:	Hemograma pré-quimioterapia:
GV:	GV:
Hb:	Hb:
Plaquetas:	Plaquetas:
GB:	GB:
Neutrófilos:	Neutrófilos:
Linfócitos:	Linfócitos:
Monócitos:	Monócitos:
Eosinófilos:	Eosinófilos:
Basófilos:	Basófilos:
Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não	Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não
Nº de dias:	Nº de dias:
Motivo:	Motivo:
OBS:	OBS:
Semana 5	Semana 6
Hemograma pré-quimioterapia:	Hemograma pré-quimioterapia:
GV:	GV:
Hb:	Hb:
Plaquetas:	Plaquetas:
GB:	GB:
Neutrófilos:	Neutrófilos:
Linfócitos:	Linfócitos:
Monócitos:	Monócitos:
Eosinófilos:	Eosinófilos:
Basófilos:	Basófilos:
Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não	Atraso para iniciar novo ciclo: 1. ( ) Sim 2. ( ) Não
Nº de dias:	Nº de dias:
Motivo:	Motivo:
OBS:	OBS: