

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM**

MAYUMI ARAUJO KUWANO

**NEUTROPENIA FEBRIL EM COORTE DE ADULTOS SUBMETIDOS
AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

**SÃO PAULO
2018**

MAYUMI ARAUJO KUWANO

**NEUTROPENIA FEBRIL EM COORTE DE ADULTOS SUBMETIDOS
AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Versão corrigida da Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestra em Ciências.

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof^a Dr^a Silvia Regina Secoli

VERSÃO CORRIGIDA

A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo.

**São Paulo
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 A FONTE.

Assinatura: _____

Data: ___/___/___

Catálogo na Publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Kuwano, Mayumi Araujo

Neutropenia febril em coorte de adultos submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas / Mayumi Araujo Kuwano. São Paulo, 2018.

81 p.

Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Silvia Regina Secoli

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

1. Transplantes. 2. Células-tronco. 3. Infecções bacterianas. 4. Enfermagem. I. Título.

Nome: Mayumi Araujo Kuwano

Título: Neutropenia febril em coorte de adultos submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e do Idoso (PROESA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestra em Ciências.

Aprovado em: ___/___/___

Banca Examinadora

Orientador: Profª Drª _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

***Aos meus pais**, pelo carinho e apoio infinito em todas as minhas batalhas e a quem devo todas as minhas conquistas.*

***Às minhas irmãs**, pelo apoio e força que sempre me transmitiram nas minhas atividades.*

***Ao Evandro, Tania e Irany**, pelo apoio, motivação e compreensão ao longo desta trajetória.*

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Silvia Regina Secoli, pela orientação, dedicação e por sempre ser uma fonte de inspiração na busca pelo aprimoramento pessoal e profissional.

À minha família, pela compreensão e incentivo, e por sempre estarem ao meu lado durante todo o trabalho.

Ao grupo de pesquisa “Manejo da terapia farmacológica na prática clínica do enfermeiro”, pelas trocas de conhecimentos e discussões que auxiliaram na construção deste projeto.

Ao estatístico Bernardo, pela paciência e auxílio na construção das análises.

À Juliana Takahashi, pelo apoio nas questões bibliográficas.

À Equipe de Enfermagem do Ambulatório de Quimioterapia do ICESP, pelas palavras de incentivo e amizade.

“Tornamos nosso mundo significativo pela coragem de nossas perguntas e pela profundidade de nossas respostas”.

Carl Sagan

Kuwano MA. Neutropenia febril em coorte de adultos submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas. [dissertação]. São Paulo (SP): Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2018.

RESUMO

Introdução: A neutropenia febril (NF) é um evento adverso intrínseco ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), decorrente da mielossupressão ocasionada pelo procedimento, que impacta de modo importante na morbidade e na mortalidade do paciente. **Objetivos:** Analisar os pacientes submetidos ao TCTH quanto a ocorrência de NF. **Método:** Coorte retrospectiva conduzida com 61 pacientes submetidos ao TCTH no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Foram extraídos dados relativos a características basais dos pacientes, procedimento de TCTH, tempo de internação e desfecho clínico para determinar os fatores associados à NF. As variáveis independentes foram idade, sexo, comorbidades, diagnóstico, tipo de transplante, regime de condicionamento, fonte das células, nº de CD34, tempo de enxertia, escore de risco pré-TCTH do EBMT, SAPSII. A NF foi definida de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC/AE) v4.0*, considerando o desfecho dicotômico, a duração em dias, a data da ocorrência, o grau e a análise de sobrevida. Os dados foram analisados por meio de testes paramétricos e não paramétricos, dependendo do nível de mensuração das variáveis e utilizaram-se Kaplan-Meier e regressão logística. Para todas as análises considerou-se nível de significância de 5%. **Resultados:** A incidência de NF nos pacientes submetidos ao TCTH foi de 78,7%, com duração média de 8,3 dias, sem diferença significativa entre os tipos de transplantes ($p=0,176$). Não foram encontrados fatores de risco para a NF, porém, os pacientes submetidos ao transplante autólogo ($p=0,022$) e ao regime de condicionamento mieloablativo ($p=0,026$) apresentaram menor sobrevida para este evento adverso. Os pacientes que utilizaram ventilação mecânica ($p=0,052$), que necessitaram do uso de drogas vasoativas ($p=0,012$) e que foram a óbito ($OR=9,66$; $p=0,052$), apresentaram NF em sua totalidade. **Conclusão:** A incidência de NF foi expressiva e, ainda que não tenham sido identificados fatores associados a ela, os pacientes submetidos ao regime NMA e TCTH alogênico apresentaram maior sobrevida para o surgimento de NF. Estes achados relativos a sobrevida podem subsidiar o enfermeiro na proposição de intervenções, visando evitar complicações infecciosas decorrentes da NF.

PALAVRAS-CHAVE: Neutropenia febril. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. Infecção.

Kuwano MA. Febrile neutropenia in a cohort of adults submitted to hematopoietic stem cell transplantation. [dissertation]. São Paulo (SP): Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2018.

ABSTRACT

Introduction: Febrile neutropenia (FN) is an intrinsic adverse event to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), due to the myelosuppression caused by the procedure, which has an important impact on patient morbidity and mortality.

Objectives: To analyze the patients submitted to HSCT regarding the occurrence of FN.

Method: Retrospective cohort with 61 patients submitted to HSCT at Hospital de Clínicas, State University of Campinas. Data were extracted on the baseline information of patients, HSCT procedure, time of hospitalization and clinical outcome to determine the factors associated with FN. The independent variables were age, gender, comorbidities, diagnosis, type of transplantation, conditioning regime, cell source, CD34 number, grafting time, pre-HSCT risk score of EBMT, SAPSII. The FN was defined according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC / AE) v4.0, considering the dichotomous outcome, duration in days, date of occurrence, degree and survival analysis. Data were analyzed using parametric and non-parametric tests, depending on the level of measurement of the variables and Kaplan-Meier and logistic regression were used. A significance level of 5% was considered for all analyzes. **Results:** The incidence of FN in patients submitted to HSCT was 78.7%, with an average duration of 8.3 days, with no significant difference between the types of transplants ($p = 0.176$). No risk factors were found for FN, however, patients submitted to autologous transplantation ($p = 0.022$) and myeloablative conditioning ($p = 0.026$) presented lower survival rates for this adverse event. Patients who used mechanical ventilation ($p = 0.052$), who required the use of vasoactive drugs ($p = 0.012$) and who died ($OR = 9.66$, $p = 0.052$) presented FN in their entirety. In addition, the occurrence of FN had an association with longer hospitalization time ($p = 0.003$).

Conclusion: The incidence of FN was significant. Although no associated factors were identified, patients submitted to NMA and allogeneic HSCT presented a higher survival rate for the onset of FN. These findings regarding survival can subsidize the nurse in proposing interventions, in order to avoid infectious complications due to FN.

KEY WORDS: Febrile neutropenia. Hematopoietic stem cell transplantation. Infection.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Índice <i>Multinational Association for Supportive Care in Cancer</i> (MASCC).....	21
Quadro 2 - Escore <i>Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia</i> (CISNE).....	22
Quadro 3 - Escore de risco EBMT.....	23
Quadro 4 - Definição e graduação de neutropenia febril - CTC/AE v4.0.....	30
Quadro 5 - Variáveis independentes do estudo. São Paulo, 2017.....	31
Quadro 6 - Variáveis de caracterização do estudo. São Paulo, 2017.....	32
Quadro 7 - Definição e graduação de febre e neutropenia - CTC/AE v4.0.	33

LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS

- Gráfico 1** - Tempo médio de internação (dias) nos pacientes de TCTH sem e com neutropenia febril. São Paulo, 2014. 42
- Gráfico 2** - Histograma com frequência da neutropenia febril conforme o dia relacionado ao transplante. São Paulo, 2014. 45
- Figura 1** - Curva de sobrevivência para neutropenia febril relacionada ao início do condicionamento dos pacientes transplantados, segundo os tipos de regime de condicionamento. São Paulo, 2014. 47
- Figura 2** - Curva de sobrevivência para neutropenia febril relacionada ao início do condicionamento dos pacientes transplantados, segundo os tipos de transplante. São Paulo, 2014. 48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes submetidos ao TCTH segundo variáveis demográficas, clínicas de admissão e de evolução clínica do procedimento. São Paulo, 2014.....	37
Tabela 2 - Estatística descritiva das variáveis demográficas e clínicas quantitativas dos pacientes submetidos ao TCTH. São Paulo, 2014.	38
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante alogênico, segundo o regime de condicionamento. São Paulo, 2014.	38
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante autólogo, segundo o regime de condicionamento. São Paulo, 2014.	39
Tabela 5 - Distribuição dos pacientes submetidos ao TCTH com e sem neutropenia febril, segundo variáveis qualitativas demográficas e clínicas de admissão. São Paulo, 2014.....	40
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes submetidos ao TCTH, com e sem neutropenia febril, segundo variáveis quantitativas demográficas e clínicas. São Paulo, 2014.....	41
Tabela 7 - Distribuição dos pacientes com e sem neutropenia febril, segundo a evolução clínica. São Paulo, 2014.....	43
Tabela 8 - Distribuição dos pacientes com e sem neutropenia febril, segundo o foco clínico de infecção. São Paulo, 2014.....	44
Tabela 9 - Análise de regressão logística com as variáveis significativas na análise bivariada. São Paulo, 2014.	44
Tabela 10 - Duração em dias da febre isolada, neutropenia isolada e neutropenia febril, segundo os tipos de transplante. São Paulo, 2014.....	46
Tabela 11 - Sobrevida para neutropenia febril a partir do início do condicionamento, segundo os tipos de condicionamento. São Paulo, 2014.	47
Tabela 12 - Sobrevida para neutropenia febril a partir do início do condicionamento, segundo os tipos de TCTH. São Paulo, 2014.	48
Tabela 13 - Modelo de regressão de Cox para a análise de sobrevida para neutropenia febril a partir do início do condicionamento. São Paulo, 2014.	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANC	<i>Absolute Neutrophil Count</i>
Ara-C	Citarabina
ATG	Globulina anti-timocítica
Bu	Bussulfano
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cGy	centrigray
CISNE	<i>Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia</i>
CPH	Células progenitoras <i>hematopoiéticas</i>
CPP	Células progenitoras periféricas
CTC/AE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
Cy	Ciclofosfamida
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EEUSP	Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo
EP	Erro padrão
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
Flu	Fludarabina
G-CSF	Fatores estimuladores de colônias de granulócitos
Gy	gray
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital de Clínicas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana

HR	<i>Hazard ratio</i>
ICT	Irradiação corporal total
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IMC	Índice de massa corporal
MA	Mieloablativo
MASCC	<i>Multinational Association for Supportive Care in Cancer</i>
Mel	Melfalano
NF	Neutropenia febril
NK	<i>Natural killers</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NMA	Não-mieloablativo
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C reativa
RIC	<i>Reduced-intensity conditioning</i>
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
UTI	Unidade de terapia intensiva
VP	Etoposide
mm ³	milímetros cúbicos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO DA NEUTROPENIA FEBRIL.....	15
1.2 AVALIAÇÃO DE RISCO DA NEUTROPENIA FEBRIL	20
1.3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	24
2 OBJETIVOS	26
2.1 OBJETIVO GERAL	26
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3 MÉTODO	28
3.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO.....	28
3.2 AMOSTRA	28
3.3 COLETA DE DADOS	29
3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	30
3.4.1 Variável dependente	30
3.4.2 Variáveis independentes.....	31
3.4.3 Outras variáveis	32
3.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	33
3.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	33
4 RESULTADOS	36
4.1 PERFIL GERAL DA AMOSTRA	36
4.2 GRUPOS DE PACIENTES COM E SEM NEUTROPENIA FEBRIL.....	39
4.3 CARACTERÍSTICAS DA NEUTROPENIA FEBRIL	45
4.4 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA PARA O SURTIMENTO DE NEUTROPENIA FEBRIL....	46
5 DISCUSSÃO	51
6 CONCLUSÃO	57
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE	66
ANEXOS	68

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO DA NEUTROPENIA FEBRIL

Desde o surgimento do procedimento de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) até os dias atuais, houve mudanças substanciais, incluindo novos regimes de condicionamento e novos agentes antimicrobianos, aumento do conhecimento acerca da reconstituição imunológica, ampliação de pacientes elegíveis ao procedimento e mudanças epidemiológicas relacionadas à incidência de microrganismos multirresistentes. ^(1, 2)

Apesar das mudanças, a neutropenia febril (NF) continua a representar um evento adverso importante, cuja epidemiologia varia de acordo com o cenário, a amostra do estudo e do critério adotado na definição do evento. Trata-se de uma emergência oncológica, muitas vezes, decorrente do condicionamento do TCTH, capaz de resultar em desfechos multidimensionais.

Dada a diversidade de definições usadas no estabelecimento do critério de NF, é fundamental abordar inicialmente conceitos adotados por diferentes instituições especializadas.

A **neutropenia** é estimada pelo valor da contagem absoluta de neutrófilos (*absolute neutrophil count* - ANC), que é a multiplicação dos glóbulos brancos totais pela porcentagem de neutrófilos totais. ⁽³⁾ O diagnóstico é dado quando a ANC é menor do que 1000 células/mm³, sendo considerada **neutropenia grave** quando está abaixo de 500 células/mm³ ou quando é esperada queda abaixo de 500 células/ μ L nas próximas 48 horas. A **neutropenia profunda** é definida quando a ANC está abaixo de 100 células/mm³. ^(3, 4, 5)

A **neutropenia febril** pode ter distintas definições de acordo com a instituição de saúde. Segundo o *National Cancer Institute* (NCI), a NF é definida como uma única medida da temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}$ C. ou uma temperatura $\geq 38,0^{\circ}$ C. mantida por mais de uma hora, enquanto a ANC é menor que 1000 células/mm³. ⁽⁶⁾ Por sua vez, a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) considera a mesma medida para a temperatura, porém, considera a ANC < 500 células/mm³. ⁽⁷⁾ A *European Society of Medical Oncology* (ESMO) define NF quando a temperatura oral atinge $38,3^{\circ}$ C. ou quando há duas temperaturas consecutivas de $38,0^{\circ}$ C. por 2 horas e a ANC < 500

células/mm³ ou quando há probabilidade de diminuição abaixo de 500 células/mm³.⁽⁸⁾

A incidência estimada de NF nos pacientes hematológicos é em torno de 50% a 80%^(9, 10), sendo mais elevada em pacientes submetidos ao TCTH, podendo chegar a quase 100%.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Estudo transversal encontrou incidência de 75,2% de NF em pacientes onco-hematológicos admitidos em hospital universitário de Minas Gerais (n=116), incluindo pacientes submetidos ao TCTH.⁽¹⁴⁾

Coorte retrospectiva conduzida com pacientes submetidos ao transplante autólogo e alogênico (n=195) mostrou incidência de NF em 87% dos casos, com duração média de 2 dias.⁽¹¹⁾ Incidência semelhante foi encontrada em outra coorte retrospectiva com pacientes submetidos ao transplante autólogo (n=89), com 78,7% de NF, cuja duração média do evento adverso foi de 3 dias.⁽¹²⁾ Nessa investigação, todos os pacientes apresentaram neutropenia, com duração média de 4 dias após a infusão de células progenitoras hematopoiéticas (CPH).⁽¹²⁾

Outra investigação, cujo objetivo foi comparar as diferenças infecciosas entre pacientes submetidos ao TCTH e pacientes em tratamento quimioterápico, identificou as seguintes incidências de NF: 85% nos pacientes do transplante alogênico, 93% no autólogo e 92% no grupo de quimioterapia convencional.⁽¹³⁾

Em geral, diversos fatores podem aumentar a chance de desenvolvimento de NF, os quais podem estar relacionados ao paciente e ao tratamento.^(8, 15-17)

Fatores relacionados ao paciente incluem a idade avançada (> 65 anos)^(15, 18-20), a capacidade funcional prejudicada, o estágio avançado da doença, a presença de comorbidades, além do histórico de NF.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Estudos indicam a idade avançada como um dos fatores de risco para NF.^(15, 18-20) Deste modo, esta variável foi incorporada como um preditor nos *guidelines* como um item a ser considerado na avaliação de risco do paciente, inclusive para determinar o uso profilático de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF).^(16, 17)

Com o processo do envelhecimento ocorre a imunossenescência, isto é, o remodelamento do sistema imune relacionado à idade, o qual compromete a função de diversas células (linfócitos, monócitos, neutrófilos e células *natural killers*)⁽²¹⁾, o que pode influenciar de modo negativo a resposta ao TCTH. Além disso, há indícios de que células supressoras mieloides aumentem com a idade, as quais podem ser associadas com o aumento de infecções⁽²¹⁾, e assim, impactar na taxa de sucesso do

TCTH.

A capacidade funcional prejudicada foi associada com a ocorrência de NF em pacientes diagnosticados com linfoma após o primeiro ciclo de quimioterapia em regimes com doxorubicina e ciclofosfamida. ⁽²²⁾ A mesma associação foi encontrada em coorte prospectiva composta por pacientes com linfoma e leucemias agudas sob tratamento quimioterápico. ⁽¹⁰⁾

Pacientes que apresentam comorbidades possuem risco aumentado de desenvolver NF, especialmente na vigência de doenças que comprometem as funções cardíaca, respiratória, hepática e renal. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

O aumento do número de comorbidades provoca decréscimo proporcional na proliferação de células T e de interleucina 12, aspecto que impacta na resposta imunológica. ⁽²³⁾ Em idosos (> 65 anos) com tumores sólidos ou hematológicos, a chance de desenvolver NF pode ser quatro vezes maior na presença de duas ou mais comorbidades, apesar do uso profilático de G-CSF. ⁽²⁴⁾ Doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença autoimune, doença renal e hepática foram associadas com maior risco de NF. ^(16, 25)

Em geral, apesar de estes achados estarem descritos na literatura, os mecanismos que explicam estas associações não estão bem estabelecidos e não há estudos no contexto do TCTH que avaliaram estas mesmas relações.

O fator de risco associado ao tratamento está diretamente relacionado ao regime quimioterápico, isto é, à intensidade de mielossupressão que o medicamento pode causar. Para tanto, existe um algoritmo, baseado em estudos clínicos, que classifica os regimes quimioterápicos de acordo com a intensidade do risco de desenvolver NF. Os regimes de risco intermediário são aqueles que apresentam incidência de NF entre 10 e 20% e, os de risco alto, aqueles em que a taxa está acima de 20%, como os regimes de condicionamento para TCTH. ⁽²⁶⁾

Deste modo, pacientes submetidos ao TCTH são classificados na categoria de alto risco para desenvolver NF. ^(3, 5, 8)

O regime de condicionamento mieloablativo (MA) é constituído pelo uso de irradiação corporal total (ICT) e/ou do emprego de agentes alquilantes em doses que não permitem a recuperação hematológica sem o transplante. ⁽²⁷⁾ Nesta, são usados medicamentos como ciclofosfamida e bussulfano, além de melfalano, thiotepa e etoposídeo em altas doses. ⁽²⁷⁾

O regime MA proporciona rápida enxertia, mas está associado à maior ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e maior morbidade e mortalidade, devido à toxicidade relacionada as altas doses do tratamento, que provocam profunda mieloablação e pancitopenia dentro de uma a três semanas a partir da administração. ⁽²⁷⁾

Deste modo, com o objetivo de reduzir os danos e tornar o TCTH possível entre sujeitos com comorbidades e/ou idosos, foram desenvolvidos os regimes de condicionamento não mieloablativo (NMA) e de reduzida intensidade (RIC). ⁽²⁷⁾

Os regimes NMA causam pancitopenia mínima, permitindo a recuperação medular sem a necessidade da infusão de CPH. São constituídos por ICT nas doses de um a dois grays (Gy), fludarabina e ciclofosfamida em doses reduzidas. O regime RIC é intermediário ao MA e ao NMA, em razão de utilizar doses de agentes alquilantes ou ICT reduzidas em pelo menos 30%, porém com capacidade de causar citopenia prolongada a ponto de necessitar do transplante. ⁽²⁷⁾

Em coorte retrospectiva, cujo objetivo foi comparar a morbimortalidade em pacientes submetidos aos regimes MA e NMA no TCTH alogênico (n=146), foi encontrada maior incidência de NF no grupo MA (32% *versus* 11%). ⁽²⁸⁾

Na comparação entre pacientes submetidos ao regime RIC *versus* MA em transplante alogênico, foi observada maior incidência de NF no grupo MA, com 61% *versus* 38% (p<0,001). A incidência cumulativa de qualquer tipo de infecção também foi menor no grupo submetido ao regime RIC (72% *versus* 87%, p=0,007). ⁽²⁹⁾

A quantidade de células CD34⁺ infundidas no TCTH é um fator relacionado à velocidade de recuperação hematopoiética. ⁽³⁰⁾ O CD34 é um marcador de superfície utilizado na identificação de células tronco e a infusão em altas concentrações está associada à recuperação mais rápida de neutrófilos ⁽³¹⁾ e a menor incidência de febre. ⁽³²⁾ Estudo realizado em pacientes submetidos ao TCTH autólogo mostrou que a infusão de células CD34⁺ em quantidade > 5x10⁶/Kg teve associação com menor tempo de duração de febre, neutropenia e de uso de antimicrobianos. ⁽³²⁾

Entretanto, outros estudos não encontraram associação da quantidade de células CD34⁺ infundidas com a NF ⁽¹²⁾ e com a duração da febre e do uso de antimicrobianos. ⁽³¹⁾

A fonte das CPH, por sua vez, apresentam diferenças quantitativas e qualitativas quanto as células CD34⁺. ⁽³³⁾ As células-tronco de cordão umbilical apresentam quantidade maior de CD34 em número relativo em relação à medula

óssea e sangue periférico. ⁽³³⁾ Portanto, tanto a quantidade de células CD34⁺, quanto a fonte das CPH podem ser fatores relacionados à ocorrência de NF e necessitam ser explorados.

A NF representa um fator de risco importante para infecções e, portanto, sua ocorrência tem impactos clínico e econômico. ^(34, 35)

O tipo de infecção mais diagnosticado em pacientes com NF no contexto do TCTH, sobretudo no período pré-enxertia, é a bacteriana. ^(11, 13, 29, 36, 37) Investigações recentes indicam modificação na epidemiologia das infecções neste cenário, a qual é caracterizada pelo predomínio de bactérias gram negativas, sobretudo de *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Pseudomonas aeruginosa*, em decorrência do aumento do uso profilático de fluorquinolonas. ⁽³⁸⁻⁴¹⁾ A bactéria gram positiva mais prevalente é o *Staphylococcus spp.*, geralmente relacionada à infecção de corrente sanguínea. ^(11, 13, 37)

Estudo nacional mostrou que a duração da NF foi um dos fatores associados à ocorrência de infecção relacionada aos cuidados de saúde em pacientes submetidos ao TCTH. ⁽⁴⁰⁾ Nessa investigação, 53,8% das infecções foram por cocos gram negativos. ⁽⁴⁰⁾

O maior tempo de duração da neutropenia é apontado não só como um fator associado à presença de infecção ^(29, 37, 40), como também para o aumento do tempo de internação, para o atraso no tratamento e para o aumento da morbidade e mortalidade. ⁽³⁹⁾

Coorte prospectiva realizada com pacientes oncológicos adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre encontrou que a duração da neutropenia foi um dos fatores associados com o aumento do tempo de internação ($p < 0,001$). O diagnóstico de neoplasia hematológica ($p = 0,003$), o regime quimioterápico de alta dose ($p < 0,001$) e a infecção de corrente sanguínea por bactéria multirresistente gram negativa ($p = 0,003$) também foram fatores relacionados. ⁽³⁹⁾

O aumento do custo hospitalar associado à NF é consequência, majoritariamente, do tempo de internação prolongado e do uso de antimicrobianos relacionados às complicações infecciosas. ^(34, 39, 42-45) Estudo prospectivo realizado com pacientes hematológicos mostrou que o custo médio para cada episódio de NF foi de 9.060 dólares, representando 38% do custo médio total da hospitalização. ⁽⁴⁴⁾ Em coorte prospectiva com pacientes onco-hematológicos, o custo associado à NF foi menor, com média de 4.193 dólares para cada episódio. Porém, o estudo também

mostrou aumento do custo associado ao maior tempo de internação, à sepse e ao diagnóstico hematológico. ⁽⁴⁵⁾

Estima-se que a mortalidade associada à NF ocorra em torno de 10% ^(8, 46), podendo ser ainda maior, visto que o prognóstico é pior quando a NF está associada à infecção. ⁽⁸⁾ Coorte retrospectiva com pacientes submetidos ao transplante alogênico sob regimes de condicionamento MA e RIC apresentaram taxa de mortalidade relacionada à infecção de 73%, na qual a neutropenia com duração superior a 14 dias foi um dos fatores de risco. ⁽²⁹⁾

1.2 AVALIAÇÃO DE RISCO DA NEUTROPENIA FEBRIL

Dadas a complexidade e a gravidade do quadro de NF, uma vez diagnosticada, o tratamento deve ser instituído imediatamente, a fim de evitar quadros infecciosos, que podem resultar na morte do paciente. Entretanto, devido à heterogeneidade deste evento adverso, muitas vezes, em decorrência das características individuais dos pacientes, o risco de desenvolver complicações relacionadas à NF é variado. ^(47, 48) Assim, foram criados modelos de predição de riscos associados à NF, com a finalidade de auxiliar na definição do tratamento mais apropriado para prevenir um desfecho clínico mais grave.

Atualmente, uma das ferramentas mais utilizadas para classificar os pacientes quanto ao risco de desenvolverem complicações relacionadas à NF é o *Multinational Association for Supportive Care in Cancer index* (MASCC). Nesta ferramenta, o escore é calculado pela soma de pontuações atribuídas a sete características individuais do paciente, cujo valor máximo é de 26 pontos, de maneira que o escore ≥ 21 classifica o paciente com baixo risco de complicações, conforme indicado no Quadro 1. ^(3, 5, 8, 49)

O aumento da probabilidade de morte também foi associado a escore MASCC reduzido, com taxas de 29%, 9% e 2% para os índices ≤ 15 , 16-20 e ≥ 21 , respectivamente. ⁽⁵⁰⁾

Quadro 1 – Índice *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC)

Característica	Pontos
Ausência de sintomas ou sintomas leves	5
Ausência de hipotensão	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica em tumor hematológico	4
Sintomas moderados	3
Paciente ambulatorial	3
Ausência de desidratação	3
Idade < 60 anos	2

Fonte: Tradução de Klastersky J et al. The multinational association for a supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000; 18(6):3038-3051.

O *guideline* IDSA considera pacientes com baixo risco aqueles em que se espera que a neutropenia ($ANC < 500$ células/ μL) perdure por até sete dias e que não tenham comorbidades ou evidência de disfunção hepática ou renal. Os pacientes com alto risco de complicações são aqueles dos quais espera-se que apresentem neutropenia profunda ($ANC \leq 100$ células/ μL) por mais de sete dias, além da presença de outros comprometimentos clínicos, como instabilidade hemodinâmica, mucosite, sintomas gastrintestinais, alterações neurológicas, infecção em cateter venoso, hipoxemia e evidência de insuficiência renal ou hepática. ^(5, 7)

Recentemente, o *Supportive Care Working Group of the Spanish Society of Medical Oncology* desenvolveu outro modelo prognóstico, o *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia* (CISNE), que classifica o risco de complicações em pacientes com NF que aparentam estabilidade clínica no momento do diagnóstico. ⁽⁵¹⁾

O modelo CISNE é constituído por seis variáveis associadas com complicações: *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) \geq dois; presença de doença pulmonar obstrutiva crônica; presença de doença cardiovascular crônica; mucosite grau \geq dois pelo Critério Comum de Toxicidade do *National Cancer Institute*; monócitos $< 200/\mu L$ e hiperglicemia induzida por estresse, conforme indicado no Quadro 2. O escore é calculado pela soma das pontuações de cada característica apresentada e categorizado da seguinte maneira: baixo risco (0 pontos), risco intermediário (1 a 2 pontos) e alto risco (≥ 3 pontos). ⁽⁵¹⁾

Quadro 2 - Escore *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia* (CISNE).

Característica	Pontos
Performance status ECOG ≥ 2	2
Hiperglicemia induzida por estresse	2
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1
Doença cardiovascular crônica	1
Mucosite grau ≥ 2 (NCI)	1
Monócitos $< 200/\mu\text{l}$	1

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; NCI = *National Cancer Institute*.

Fonte: Tradução de Carmona-Bayonas A et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol.* 2015; 33:465-471.

Além destas ferramentas, a utilização de marcadores bioquímicos de resposta inflamatória, como a proteína C reativa (PCR), a procalcitonina e a interleucina-6 podem ajudar a prever o risco de complicações relacionadas à NF. ^(52, 53)

Em coorte retrospectiva, a análise da PCR juntamente com a aplicação do escore de risco MASCC mostraram forte associação na identificação de pacientes hematológicos com alto risco de morte. ⁽⁵¹⁾

Em pacientes com linfoma não-Hodgkin com diagnóstico de NF, a procalcitonina foi considerada como um marcador útil na identificação de infecções e na previsão de desfechos desfavoráveis, como admissão do paciente em unidade de terapia intensiva (UTI) e, até mesmo, morte. ⁽⁵⁴⁾

Até o momento, não se identificou uma ferramenta para predição de complicações associadas à NF específica para pacientes submetidos ao TCTH. Entretanto, existem outras ferramentas que indicam o risco de complicações relacionadas a este procedimento ou relacionadas à gravidade que estes pacientes podem apresentar em decorrência do mesmo.

O escore de risco do *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) é uma ferramenta utilizada para avaliar os riscos do paciente pré-TCTH referentes à sobrevida global, à mortalidade relacionada ao procedimento e à recaída, seja do tipo alogênico ou autólogo, independentemente da técnica e do tipo de condicionamento, conforme indicado no Quadro 3. São cinco variáveis avaliadas que podem impactar no risco, as quais são: idade do paciente, estágio da doença, tempo para o diagnóstico, tipo de doador e combinação de gênero doador/receptor. ⁽⁵⁵⁾ Os fatores “idade” e “estágio da doença” variam de 0 a 2 pontos, enquanto os demais

fatores podem ser pontuados de 0 a 1, de forma que o escore total varia de 0 (melhor prognóstico pós-transplante) a 7 (pior prognóstico) para o TCTH alogênico e 0 (melhor prognóstico pós-transplante) a 5 (pior prognóstico) para o TCTH autólogo. ⁽⁵⁵⁾

Quadro 3 - Escore de risco EBMT.

Fator de risco	Pontuação
Idade dos pacientes em anos	
< 20	0
20 - 40	1
>40	2
Estágio da doença^a	
Precoce	0
Intermediário	1
Tardio	2
Intervalo de tempo do diagnóstico para o transplante^b	
< 12 meses	0
> 12 meses	1
Tipo de doador^c	
HLA idêntico aparentado	0
Doador não aparentado, outros	1
Combinação de gênero receptor/doador^c	
Todos outros	0
Doador feminino, receptor masculino	1
^a Estágio da doença não se aplica a anemia aplástica (escore 0).	
^b Não se aplica a pacientes transplantados na 1ª RC (escore 0).	
^c Não se aplica a pacientes de TCTH autólogo (escore 0).	

Fonte: Tradução de Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(6): 749-756.

O *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) é um escore utilizado para indicar o índice de gravidade e a probabilidade de mortalidade em pacientes internados em UTI, baseados nas condições fisiológicas. ^(56, 57) O SAPS II é composto por 15 variáveis, sendo 12 variáveis fisiológicas e 3 variáveis relacionadas com a doença preexistente. As variáveis fisiológicas são: frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, temperatura corporal, escala de coma de Glasgow, pressão arterial de oxigênio dividida pela fração inspirada de oxigênio, débito urinário em 24 horas, ureia sérica nitrogenada, sódio sérico, potássio sérico, bicarbonato sérico, bilirrubina e leucócitos. As variáveis relacionadas à doença são: idade, doenças crônicas e tipo de admissão. ⁽⁵⁷⁾

Cada variável recebe uma pontuação e a somatória pode variar de 0 a 163 pontos, gerando uma porcentagem que indica a mortalidade esperada, isto é, quanto maior a pontuação, maior o risco de morte.

Embora não seja específico para o cenário do TCTH, é uma ferramenta aplicável na medida que os pacientes apresentem gravidade que necessite de terapia e cuidados clínicos intensivos.

Coorte retrospectiva realizada com pacientes submetidos ao TCTH mostrou que houve correlação positiva entre o escore de risco pré-transplante do EBMT e o índice de gravidade SAPSII com a mortalidade no dia zero, sendo este último um fator preditor para óbito. ⁽⁵⁸⁾

1.3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Os fatores de risco para a NF já estão bem estabelecidos em *guidelines*, mas a maioria deles é aplicável aos tumores sólidos ^(8, 15, 19), sendo pouco extensível para o cenário específico do TCTH, isto é, não se considerando diferenças e características relativas aos tipos autólogo e alogênico.

A maioria dos estudos no contexto do TCTH considerou a NF como variável independente para outros eventos adversos, como infecção e morte. Ainda neste cenário, nas investigações em que foram avaliados os fatores de risco para NF, em geral, as características dos pacientes não foram consideradas na análise. ⁽¹¹⁻¹³⁾ Portanto, os estudos são incipientes quando a NF é tratada como variável dependente neste contexto.

Em vista disso, o presente estudo visa analisar os pacientes submetidos ao TCTH quanto à ocorrência e às características da NF, dada as singularidades desta população, incluindo variáveis pouco exploradas, como o escore de risco pré-TCTH do EBMT e o SAPSII. Adicionalmente, a análise de sobrevida para a NF poderá auxiliar a equipe multiprofissional na identificação de grupos de risco que requeiram estratégias diferenciadas no monitoramento e nas intervenções precoces de desfechos negativos.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas quanto à ocorrência e às características da neutropenia febril.

2.2 OBJETIVOS E SPECÍFICOS

- Verificar a incidência de neutropenia febril.
- Identificar os fatores associados à neutropenia febril.
- Realizar a análise de sobrevida para a ocorrência de neutropenia febril.

Método

3 MÉTODO

3.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de uma coorte retrospectiva realizada com pacientes adultos da unidade de TCTH pertencente ao Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

O HC UNICAMP é um hospital de grande porte e alta complexidade, que dispõe de 405 leitos ativos, no qual os atendimentos são realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A unidade de TCTH é constituída por nove leitos de internação, na qual os pacientes são assistidos para a realização do procedimento e para o tratamento de possíveis complicações relacionadas ao transplante, com recursos equivalentes a unidade de terapia intensiva.

A equipe de enfermagem é composta por dez enfermeiros, dezesseis técnicos de enfermagem, dois enfermeiros supervisores e um diretor. A equipe médica é formada por três médicos assistentes e cinco residentes em hematologia. Adicionalmente, há um assistente social, um odontólogo, um nutricionista, um terapeuta ocupacional e fisioterapeutas.

A unidade dispõe de protocolo de uso de antimicrobiano para prevenção e tratamento de NF e infecção em pacientes com tumores sólidos, hematológicos e TCTH (Anexo 3). Coletas de exames laboratoriais são parte da rotina diária, que incluem hemograma completo e exames de bioquímica. O rastreamento infeccioso é composto pelos exames da rotina diária, gasometria arterial, raio x de tórax, coleta de hemoculturas e urocultura.

A despeito da implantação do protocolo ser posterior ao período de coleta dos dados deste estudo, a definição vigente de NF era a mesma durante os anos pregressos.

3.2 AMOSTRA

A amostra consecutiva foi composta por 61 pacientes submetidos ao TCTH, no período de 1º de janeiro de 2013 a 30 de abril de 2014. Foram incluídos

pacientes adultos (idade maior ou igual a 18 anos), submetidos ao TCTH alogênico ou autólogo, independentemente do diagnóstico de base. Casos de reinternação para novo transplante foram incluídos na amostra e considerados como novos pacientes de pesquisa. Os pacientes foram acompanhados desde a internação para o transplante até a alta ou a morte.

3.3 COLETA DE DADOS

O presente estudo é parte do Projeto Matriz denominado “Eventos adversos relacionados a medicamentos e a associação com carga de trabalho de enfermagem em unidade de transplante de medula óssea”.⁽⁵⁹⁾

Os dados, derivados de banco original de 2014, foram extraídos com o auxílio de instrumento criado pela pesquisadora e armazenados em planilhas do software *Excel for Windows 2010®*, permitindo posterior análise.

A coleta de dados foi realizada por meio da utilização do instrumento “Caracterização do paciente, procedimento de TCTH e neutropenia febril”, dividido em quatro seções, a saber (Apêndice A):

Seção Ia - “Caracterização do paciente”: composta pelas iniciais do nome do paciente, número de registro, idade, sexo, peso e altura, presença de comorbidades (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, outras comorbidades a especificar).

Seção Ib - “Caracterização do procedimento de TCTH”: constituída pelo diagnóstico de base, tipo de TCTH, fonte das células (medula óssea, células progenitoras periféricas, outros), data da internação, escore de risco pré-TCTH do EBMT, SAPS II (no dia-3, dia 0 e dia +7, correspondendo ao período do condicionamento, dia da infusão e pós-TCTH, respectivamente), data do início do condicionamento, tipo de condicionamento (MA, RIC e NMA), nome dos quimioterápicos e doses, data da infusão da medula (D0) e data e dia da enxertia (Dx).

Seção Ic - “Caracterização da evolução clínica”: presença ou ausência de infecção, foco clínico (infecção da corrente sanguínea, infecção urinária,

pneumonia, sepse), agente microbiológico (bacteriana, fúngica, viral e informação ausente), agente causador, uso de droga vasoativa e uso de ventilação mecânica, condição de saída (sobrevivente ou óbito).

Seção Id - “Caracterização da neutropenia febril”: presença ou ausência de neutropenia febril, data da ocorrência, duração em dias e grau; presença ou ausência de neutropenia isolada, data da ocorrência, duração em dias e grau; presença ou ausência de febre, data da ocorrência, duração em dias e grau.

3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

3.4.1 Variável dependente

Considerou-se como variável dependente a neutropenia febril, definida e graduada de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC/AE) v4.0* do NCI (Quadro 4), que é uma terminologia padronizada utilizada para o reporte de eventos adversos em oncologia. ⁽⁶⁾

Quadro 4 - Definição e graduação de neutropenia febril - CTC/AE v4.0.

Alteração do sistema sanguíneo e linfático					
Graduação					
Evento adverso	1	2	3	4	5
Neutropenia febril	-	-	ANC < 1000 células/mm ³ , com uma temperatura > 38,3°C ou uma temperatura ≥ 38,0°C mantida por mais de 1 hora.	Risco de morte; indicada intervenção urgente.	Morte

Fonte: National Cancer Institute *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC/AE) v4.0*. 2010; 4(3):1-80.

A NF foi avaliada por meio do desfecho dicotômico (presença ou ausência),

duração em dias, data da ocorrência (considerada a partir do início da internação) e o grau. Adicionalmente, a avaliação da NF foi composta pela análise de sobrevida para o surgimento deste evento adverso a partir do início do regime de condicionamento.

Neste estudo, a NF foi considerada um evento adverso independente de infecção, uma vez que nem todo paciente com quadro infeccioso apresenta NF, e vice e versa. Adicionalmente, a febre pode estar associada a outras causas não infecciosas, como à presença de DECH, uso de medicamentos, transfusão de hemocomponentes e à infusão de CPH. ⁽⁶⁰⁾

3.4.2 Variáveis independentes

Foram considerados dois conjuntos de variáveis independentes, a saber: variáveis demográficas e clínicas da admissão/transplante, as quais foram listadas com as respectivas categorias no Quadro 5.

Quadro 5 - Variáveis independentes do estudo. São Paulo, 2017.

Conjuntos	Variáveis independentes	Categorias
Demográficas	Idade	Anos completos
	Sexo	Masculino; feminino
Clínicas da admissão e transplante	Comorbidades	Descrição da comorbidade
	Diagnóstico de base	Descrição do diagnóstico
	Tipo de TCTH	Autólogo / alogênico
	Fonte das células para o TCTH	Células progenitoras de sangue periférico; medula
	Nº células CD34 ⁺	Número absoluto
	Regime de condicionamento	MA; NMA; RIC
	Escore EBMT	0 a 7 pontos
	Índice de gravidade SAPS II	0 a 163 pontos

TCTH = transplante de células-tronco hematopoiéticas; MA = Mieloablativo; NMA = Não-mieloablativo; RIC = condicionamento de intensidade reduzida; EBMT = *European Society for Blood and Marrow Transplantation*; SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score II*.

3.4.3 Outras variáveis

Outras variáveis foram analisadas com a finalidade de caracterização da amostra e estão listadas no Quadro 6.

Quadro 6 - Variáveis de caracterização do estudo. São Paulo, 2017.

Variáveis	Categorias
Infecção	Sim / Não
Uso de droga vasoativa	Sim / Não
Necessidade de ventilação mecânica	Sim / Não
Condição de saída	Sobrevivente / óbito
Neutropenia	Sim / Não; Duração em dias; data da ocorrência
Febre	Sim / não; Duração em dias; data da ocorrência

Quando presente, a variável infecção foi categorizada em infecção de corrente sanguínea, infecção urinária, pneumonia e sepse. O foco microbiológico da infecção foi categorizado em bacteriana, fúngica, viral ou informação ausente, além do registro do agente causador.

A febre isolada, isto é, sem a ocorrência de neutropenia conjuntamente, foi avaliada de acordo com desfecho dicotômico e definida de acordo com CTC/AE v4.0, sendo considerada presente a partir do grau 1 (Quadro 7) e aferida com termômetro digital em região axilar. Sua duração em dias e data da ocorrência também foram analisadas.

A neutropenia isolada, isto é, sem a presença de febre, foi avaliada de acordo com desfecho dicotômico, sendo considerada presente quando o paciente apresentou diminuição da contagem de neutrófilos a partir de grau 3, de acordo com o CTC/AE v4.0⁽⁶⁾ (Quadro 7). A duração em dias e data da ocorrência também foram analisadas.

Quadro 7 - Definição e graduação de febre e neutropenia - CTC/AE v4.0.

Alteração do sistema sanguíneo e linfático					
Graduação					
Evento adverso	1	2	3	4	5
Febre	38°C-39°C	>39°C até 40°C	>40°C por até 24h	>40°C por mais de 24h	Morte
Diminuição da contagem de neutrófilos	≥ 1500 a $< 2000/\text{mm}^3$	≥ 1000 a $< 1500/\text{mm}^3$	≥ 500 a $< 1000/\text{mm}^3$	$< 500/\text{mm}^3$	-

Fonte: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC/AE) v4.0. 2010; 4(3):1-80.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa ao qual o presente estudo encontra-se vinculado, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP), sob o parecer de número 222.565 (Anexo 1), e pelo CEP do HC/Unicamp, com o parecer de número 256.642 (Anexo 2).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado em razão da coleta de dados ter sido realizada por meio de análise de prontuários.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados em planilhas desenvolvidas no *software* Microsoft Excel for Windows 2010® e processados pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22.0.

As variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas com frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis quantitativas foram na forma descritiva, em tabelas com média, mediana e desvio padrão. Para verificar o dia mais prevalente de ocorrência de NF foi utilizada a moda.

As comparações entre os grupos de pacientes que apresentaram ou não neutropenia febril, segundo as variáveis categóricas, foram realizadas através do teste Qui-quadrado e teste Exato de Fisher. Para as comparações entre os grupos que apresentaram ou não a variável dependente, segundo as variáveis quantitativas, foi

utilizado o teste paramétrico t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. ⁽⁶¹⁾

Para verificar os fatores associados com a neutropenia febril, foi utilizado o modelo de regressão logística. Foram inseridas no modelo as variáveis independentes que apresentaram valor de p menor ou igual a 0,05 na análise bivariada. ⁽⁶¹⁾

Para a análise de sobrevida dos pacientes que apresentaram neutropenia febril, a partir do início da fase de condicionamento, as curvas de sobrevivência foram estabelecidas pelo Estimador de Kaplan-Meier e as análises de significância foram efetuadas pelo teste Log-rank (Mantel-Cox). ⁽⁶¹⁾

Para verificar os fatores associados com a sobrevida para o surgimento de neutropenia febril, foi construído o modelo de riscos proporcionais de Cox (ou modelo de regressão de Cox). ⁽⁶¹⁾ Foram incluídas neste modelo as variáveis independentes idade, sexo, comorbidades, tipo de transplante e tipo de regime de condicionamento. A escolha se deu em virtude de estas variáveis estarem relacionadas com a neutropenia febril, de acordo com a literatura. ⁽⁸⁾

Para todas as análises, foi considerado um nível de significância menor ou igual a 5%.

Resultados

4 RESULTADOS

Os resultados foram apresentados em tópicos, a saber: perfil geral da amostra; grupos de pacientes com e sem neutropenia febril; características da neutropenia febril e análise de sobrevida para o surgimento de neutropenia febril.

4.1 PERFIL GERAL DA AMOSTRA

A amostra foi composta predominantemente por indivíduos do sexo masculino (54,1%; 33), com diagnóstico de base de linfoma e leucemia (32,8%; 20 e 31,1%; 19, respectivamente), submetidos ao TCTH alogênico (60,7%, 37), e que apresentaram infecção durante a internação (66,1%; 39) (Tabela 1).

O principal foco clínico de infecção foi o de corrente sanguínea (66,7%; 26), seguido por pneumonia (23,1%; 9) e infecção do trato urinário (23,1%; 9). O tipo de infecção mais frequente foi a bacteriana (76,9%; 30), com predominância de microrganismos gram positivos (53,3%; 16), sendo o principal agente causador o *Staphilococcus epidermidis* (30%; 9), seguido pelo *Staphylococcus aureus* (10%; 3). O microrganismo gram negativo mais prevalente foi *Escherichia coli* (16,7%; 5), seguido da *Klebsiella spp* (30%; 3). A infecção microbiologicamente não-documentada ocorreu em sete pacientes (17,9%).

A maioria dos pacientes apresentou comorbidades (66,7%; 40), sendo as mais prevalentes: hipertensão arterial sistêmica (57,5%; 23), doenças cardíacas (20,0%; 8) e dislipidemia (20,0%; 8). Em relação à condição de saída, 13 pacientes (21,3%) foram a óbito.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes submetidos ao TCTH segundo variáveis demográficas, clínicas de admissão e de evolução clínica do procedimento. São Paulo, 2014.

Variáveis demográficas, clínicas da admissão e de evolução clínica do TCTH	Pacientes	
	n	%
Sexo		
Masculino	33	54,1
Feminino	28	45,9
Comorbidades		
Sim	40	66,7
Não	20	33,3
Diagnóstico de base		
Linfoma	20	32,8
Leucemia	19	31,1
Mieloma múltiplo	16	26,2
Mielodisplasia	2	3,3
Mielofibrose	2	3,3
Amiloidose	2	3,3
Tipo de TCTH		
Alogênico	37	60,7
Autólogo	24	39,3
Fonte das células		
CPP	55	90,2
Medula óssea	6	9,8
Regime de condicionamento		
Mieloablativo	41	67,2
RIC	11	18,0
Não mieloablativo	9	14,8
Infecção^a		
Não	20	33,9
Sim	39	66,1
Uso de drogas vasoativas^a		
Não	43	72,9
Sim	16	27,1
Uso de ventilação mecânica^a		
Não	46	78,0
Sim	13	22,0

CPP = Células progenitoras periféricas; RIC = Condicionamento de intensidade reduzida. ^a Missings = 2

A Tabela 2 ilustra que a média de idade foi de 51 anos (DP=11,9) e que a pontuação média do SAPS II foi crescente ao longo da internação, verificando-se variação de 12,3 pontos (DP=12,4) no D-3 a 21,8 pontos (DP=13,5) no D+7. O tempo médio de internação foi de 35,3 dias (DP=16,1).

Tabela 2 - Estatística descritiva das variáveis demográficas e clínicas quantitativas dos pacientes submetidos ao TCTH. São Paulo, 2014.

Variáveis demográficas e clínicas quantitativas	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	61	51,0	11,9	52,0	25,0	73,0
Nº Comorbidades	61	2,2	1,2	2,0	0	5,0
EBMT (0 a 7 pontos)	61	4,0	1,1	4,0	1,0	6,0
SAPS II D-3	61	12,3	12,4	8,8	2,3	91,9
SAPS II D0	61	16,1	17,7	10,6	2,3	99,2
SAPS II D+7 ^a	59	21,8	13,5	18,1	5,2	66,1
Nº. células CD34 ^b	60	6,1	6,0	4,2	1,8	42,6
Enxertia (dias)	53	16,2	4,5	16,0	10,0	29,0

IMC = Índice de massa corporal; EBMT = *European Society for Blood and Marrow Transplantation*; SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score II*. ^a Missings = 2; ^b Missing = 1.

Dentre os pacientes de TCTH alogênico, 44,4% (n=16) foram submetidos ao condicionamento MA, sobretudo em regimes baseados em bussulfano e ciclofosfamida de altas doses e ICT, conforme Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante alogênico, segundo o regime de condicionamento. São Paulo, 2014.

Regimes de condicionamento	TCTH Alogênico n (%)
Mieloablatoivo ^a	
Bu 16 mg/Kg + Cy 120 mg/Kg	6 (16,7)
Cy 120 mg/Kg + ICT 1200 cGy	4 (11,0)
Bu 16 mg/Kg + Cy 120 mg/Kg + ATG 6 mg/Kg	3 (8,3)
Bu 16 mg/Kg + Flu 120 mg/m ²	2 (5,6)
Bu 16 mg/Kg + VP (40 mg/Kg + 120mg/Kg)	1 (2,8)
Não mieloablatoivo	
ICT 200 cGy + Flu 30 mg/m ²	9 (25,0)
RIC	
Bu 8 mg/Kg + Flu 120 mg/Kg	7 (19,4)
Flu 120 mg/m ² + Mel 140 mg/m ²	2 (5,6)
Flu 2g + Mitoxantrona 1,4g + Ara-C 1,4g + Cy	2 (5,6)
Total	36 (100)

Bu=Bussulfano; Cy=Ciclofosfamida; ATG=globulina anti-timocítica; Flu=fludarabina; VP=etoposide; ICT=irradiação corporal total; cGy=centigray; Ara-C=Citarabina; RIC=regime de reduzida intensidade; Mel=melfano. ^a Missing = 1

Entre os pacientes submetidos ao transplante autólogo, o quimioterápico mais utilizado foi o melfalano, conforme Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante autólogo, segundo o regime de condicionamento. São Paulo, 2014.

Regimes de condicionamento	TCTH autólogo n (%)
Mieloablativo ^a	
Mel 200 mg/m ²	13 (56,5)
Carmustina 300 mg/m ² + VP 800 mg/m ² + Ara-C 800 mg/m ² + Mel 140 mg/m ²	5 (21,8)
Mel 140 mg/m ² + Mitoxantrona 60 mg/m ²	3 (13,0)
Cy 120 mg/Kg + ICT 1200 cGy	2 (8,7)
Total	23 (100)

Ara-C=Citarabina; Cy=Ciclofosfamida; ICT=irradiação corporal total; cGy=centigray; Mel=melfalano; VP=etoposide. ^a Missing = 1

4.2 GRUPOS DE PACIENTES COM E SEM NEUTROPENIA FEBRIL

Os grupos de pacientes com e sem NF foram estatisticamente diferentes quanto ao tipo de regime de condicionamento ($p=0,004$) e à ocorrência de dislipidemia ($p=0,055$). Dentre os pacientes que apresentaram neutropenia febril, a maioria realizou o regime de condicionamento MA (90,2%; 37) e não possuía dislipidemia (83,0%; 44), conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes submetidos ao TCTH com e sem neutropenia febril, segundo variáveis qualitativas demográficas e clínicas de admissão. São Paulo, 2014.

(continua)

Variáveis demográficas e clínicas de admissão qualitativas	Neutropenia febril				Valor-p
	Não (n=13)		Sim (n=48)		
	n	%	n	%	
Sexo					0,217*
Masculino	9	23,3	24	72,7	
Feminino	4	14,3	24	85,7	
Diagnóstico de base					0,574**
Leucemia	3	15,8	16	84,2	
Linfoma	4	20,0	16	80,0	
Mieloma múltiplo	4	25,0	12	75,0	
Mielodisplasia	0	-	2	100,0	
Mielofibrose	1	50,0	1	50,0	
Amiloidose	1	50,0	1	50,0	
Tipo de TCTH					0,176*
Alogênico	10	27,0	27	73,0	
Autólogo	3	12,5	21	87,5	
Fonte das células					0,326**
CPP	13	23,6	42	76,4	
Medula óssea	0	-	6	100	
Regime de condicionamento					0,004**
Mieloablativo	4	9,8	37	90,2	
RIC	4	36,4	7	63,6	
Não mieloablativo	5	55,6	4	44,4	
Comorbidades					
Hipertensão arterial sistêmica					0,530**
Não	7	18,4	31	81,6	
Sim	6	26,1	17	73,9	
Dislipidemia					0,055**
Não	9	17,0	44	83,0	
Sim	4	50,0	4	50,0	
Doenças cardíacas					1,000*
Não	12	22,6	41	77,4	
Sim	1	12,5	7	87,5	

Tabela 5 - Distribuição dos grupos de pacientes submetidos ao TCTH, com e sem neutropenia febril, segundo variáveis qualitativas demográficas e clínicas de admissão. São Paulo, 2014.

(continuação)

Variáveis demográficas e clínicas	Neutropenia febril				Valor-p
	Não (n=13)		Sim (n=48)		
	n	%	n	%	
Insuficiência renal crônica					0,287**
Não	11	19,6	45	80,4	
Sim	2	40,0	3	60,0	
Diabetes Mellitus					0,519**
Não	12	20,7	46	79,3	
Sim	1	33,3	2	66,7	
Hipotireoidismo					1,000**
Não	12	21,4	44	78,6	
Sim	1	20,0	4	80,0	
Depressão					1,000**
Não	13	22,4	45	77,6	
Sim	0	-	3	100,0	

* Teste Qui-quadrado; ** Teste Exato de Fisher. CPP= Células progenitoras periféricas.

(conclusão)

No que diz respeito às variáveis quantitativas, na Tabela 6 verifica-se que houve diferença estatística significativa em relação ao escore de risco pré-TCTH do EBMT ($p=0,025$) e no SAPS II avaliado no D+7 ($p=0,027$).

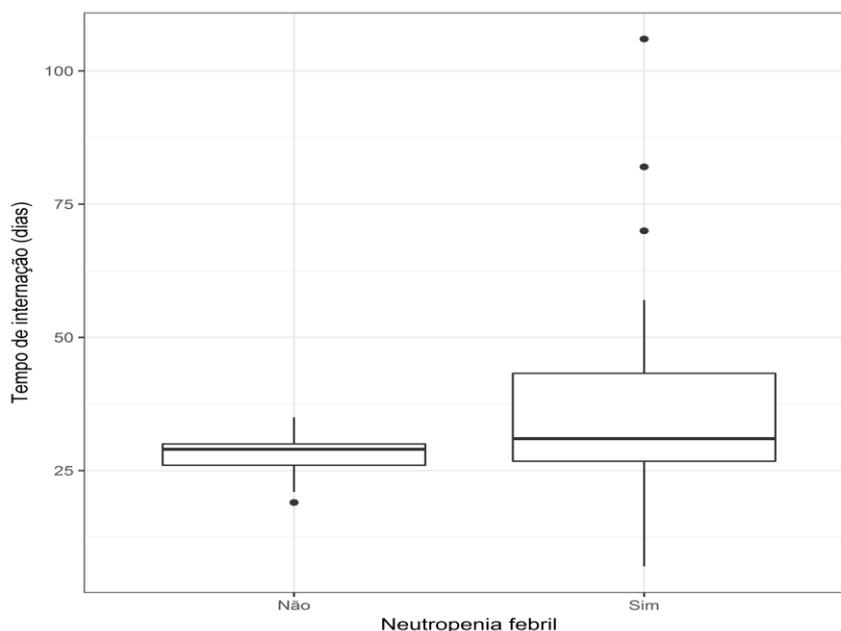
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes submetidos ao TCTH, com e sem neutropenia febril, segundo variáveis quantitativas demográficas e clínicas. São Paulo, 2014.

Variáveis demográficas e clínicas quantitativas	Neutropenia febril				valor-p
	Não (n=13)		Sim (n=48)		
	Média (DP)	Mediana (min-max)	Média (DP)	Mediana (min-max)	
Idade	51,6 (10,9)	50,0 (27,0-67,0)	50,9 (12,3)	52,5 (25,0-73,0)	0,840*
Nº. Comorbidades	2,3 (1,5)	2,0 (0-5,0)	2,1 (1,1)	2,0 (0-5,0)	0,626*
EBMT	4,6 (1,1)	5,0 (2,0-6,0)	3,8 (1,1)	4,0 (1,0-6,0)	0,025*
SAPS II D-3	9,3 (3,0)	9,7 (4,2-18,1)	13,1 (13,8)	8,8 (2,3-91,9)	0,333*
SAPS II D0	10,5 (5,5)	9,7 (4,2-18,1)	17,6 (19,5)	11,2 (2,3-99,2)	0,203*
SAPS II D+7	14,6 (11,7)	11,7 (5,2-48,4)	23,9 (13,3)	20,5 (5,2-66,1)	0,027*
Nº. Células CD34+	6,1 (6,5)	4,2 (1,8-42,6)	6,0 (3,4)	4,8 (2,7-14,1)	0,975

* Teste t de Student.

Conforme ilustrado no Gráfico 1, o tempo de internação para os pacientes que apresentaram NF foi superior, com média de 36,9 dias (DP=17,4) *versus* 28 dias (DP=4,7), respectivamente ($p=0,003$).

Gráfico 1 - Tempo médio de internação (dias) nos pacientes de TCTH sem e com neutropenia febril. São Paulo, 2014.



Conforme Tabela 7, verifica-se que a totalidade dos pacientes que utilizou ventilação mecânica ($p=0,052$) e que necessitou do uso de drogas vasoativas ($p=0,012$) apresentou NF. No tocante à presença de infecção, não houve diferença estatística significativa entre os grupos de pacientes com e sem neutropenia febril.

Verificou-se diferença estatística significativa em relação à condição de saída, em que todos os casos de óbito apresentaram NF (OR=9,66; $p=0,052$). Dentre os 13 pacientes que morreram, 92,3% ($n=12$) apresentaram infecção, sendo que 66,7% foram de origem bacteriana.

Tabela 7 - Distribuição dos pacientes com e sem neutropenia febril, segundo a evolução clínica. São Paulo, 2014.

Evolução clínica	Neutropenia febril				valor-p
	Não (n=13)		Sim (n=46)		
	n	%	n	%	
Infecção^a					0,106*
Não	7	53,8	13	28,3	
Sim	6	46,2	33	71,7	
Ventilação mecânica^a					0,052*
Não	13	100,0	33	71,7	
Sim	0	-	13	28,3	
Uso de droga vasoativa^a					0,012*
Não	13	100,0	30	65,2	
Sim	0	-	16	34,8	
Insuficiência renal aguda^a					0,576*
Não	13	100,0	41	89,1	
Sim	0	-	5	10,9	
Condição de saída					0,052*
Sobrevivente	13	100,0	35	72,9	
Óbito	0	-	13	27,1	

^a Missings = 2; * Teste Exato de Fisher.

Não houve diferença estatística significativa quanto ao tipo de infecção entre os grupos, isto é, se bacteriana, fúngica, viral ou de foco desconhecido ($p=1,000$).

Dentre os pacientes com NF, prevaleceu a infecção bacteriana (54,2%; 26). Mais da metade destas infecções foi causada por microrganismos gram positivos (57,7%; 15), com predomínio de *Staphylococcus epidermidis* (30,8%; 8), seguido pelo *Staphylococcus aureus* (11,5%; 3). O microrganismo gram negativo mais frequente foi *Escherichia coli* (15,4%; 4), seguido da *Klebsiella spp* (11,5%; 3).

O foco clínico de infecção que acometeu metade do grupo com NF foi a de corrente sanguínea (50%), embora sem significância estatística entre os grupos de pacientes (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição dos pacientes com e sem neutropenia febril, segundo o foco clínico de infecção. São Paulo, 2014.

Foco clínico de infecção ^a	Neutropenia febril				valor-p
	Não (n=13)		Sim (n=46)		
	n	%	n	%	
Infecção de corrente sanguínea					0,084*
Não	10	76,9	23	50,0	
Sim	3	23,1	23	50,0	
Infecção urinária					0,668**
Não	12	92,3	38	82,6	
Sim	1	7,7	8	17,4	
Sepse					0,330**
Não	13	100,0	39	84,8	
Sim	0	-	7	15,2	
Pneumonia					0,668**
Não	12	92,3	38	82,6	
Sim	1	7,7	8	17,4	

^a Missings = 2; * Teste Qui-quadrado; ** Teste Exato de Fisher.

Na análise de regressão logística, verificou-se que nenhuma variável significativa estatisticamente na análise bivariada apresentou associação com a NF (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise de regressão logística com as variáveis significativas na análise bivariada. São Paulo, 2014.

Variáveis selecionadas para análise de regressão	OR	IC 95%		Valor-p
		Mínimo	Máximo	
SAPS II D+7	1,047	0,967	1,133	0,258
EBMT	0,577	0,173	1,665	0,329
Dislipidemia	0,131	0,017	1,019	0,052
Tipos de regime de condicionamento				
Regime mieloablativo	6,417	0,768	53,592	0,086
Regime RIC	2,511	0,309	20,412	0,389
Regime não mieloablativo	1,000			

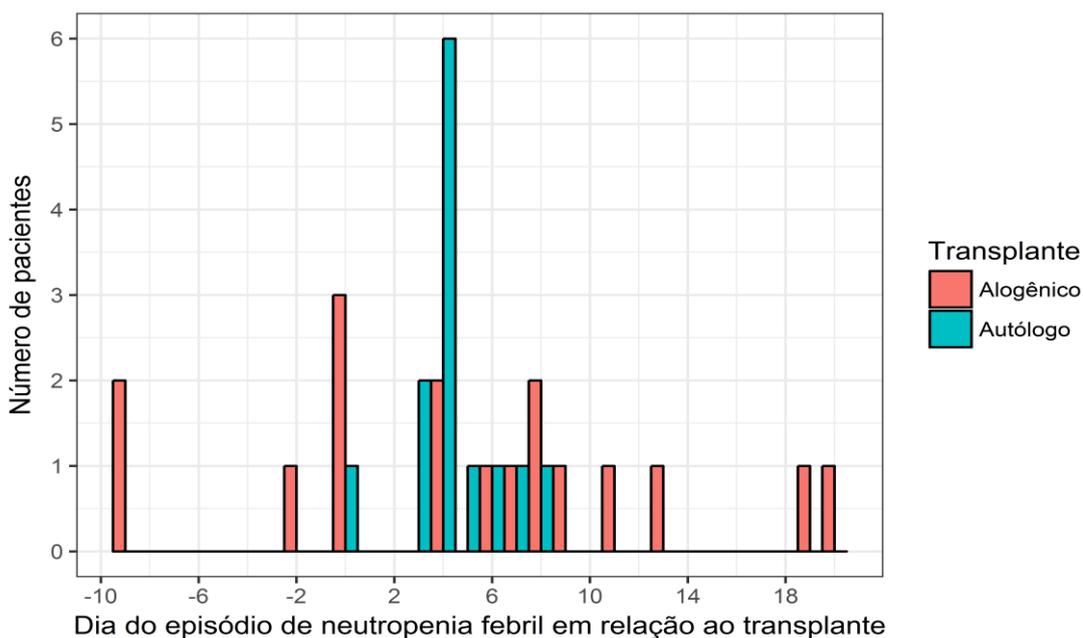
OR = Odds ratio.

4.3 CARACTERÍSTICAS DA NEUTROPENIA FEBRIL

A incidência de neutropenia febril foi de 78,7%, cujo tempo médio de duração foi de 8,3 dias (DP=7,7), com média de 8,4 dias (DP=5,1) para os transplantados alogênicos e 8,2 dias (DP=10,2) para os autólogos. Todos os pacientes foram classificados com NF grau 3 pelo CTC/AE v.4.0.

A maioria dos pacientes com NF (91,6%; n=44) desenvolveu o evento adverso após o TCTH, com início por volta do D+4 para a amostra total. Os pacientes que foram submetidos ao TCTH autólogo apresentaram início da NF por volta do D+4 e os pacientes do alogênico, por volta do D0, conforme indicado no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Histograma com frequência da neutropenia febril conforme o dia relacionado ao transplante. São Paulo, 2014.



Episódios de febre isolada foram apresentados por 40% da amostra (n=25), com duração média de 5,5 dias (DP=9,7). Dentre estes pacientes, 52% realizaram transplante autólogo. Ademais, 19,6% (n=12) apresentaram febre isolada no período de condicionamento. Dentre estes pacientes, 75% foram submetidos ao transplante alogênico.

Quase a totalidade dos pacientes (98,3%; 60) apresentou ao menos um episódio de neutropenia isolada, com duração média de 11,1 dias (DP=7,3). Semelhantemente ao ocorrido com a febre isolada, 21,3% dos pacientes apresentaram neutropenia isolada antes da infusão de CPH, de modo que 61,5% destes pacientes foram submetidos em regime MA.

Embora a duração média da NF tenha sido semelhante entre os tipos de transplante, a extensão da neutropenia isolada foi maior no TCTH alogênico, com 13,5 dias *versus* 7,5 dias no autólogo ($p=0,000$), conforme Tabela 10.

Tabela 10 - Duração em dias da febre isolada, neutropenia isolada e neutropenia febril, segundo os tipos de transplante. São Paulo, 2014.

Duração dos eventos adversos (dias) (n auto; n alo)	Tipo de TCTH				Valor-p
	Autólogo		Alogênico		
	Média (DP)	Mediana (min - max)	Média (DP)	Mediana (min - max)	
Febre isolada (n=13; n=12)	6,4 (13,1)	2,0 (1-50)	4,5 (4,0)	3,0 (1-14)	0,188*
Neutropenia isolada (n=24; n=36)	7,5 (5,3)	6,0 (2-22)	13,5 (7,5)	12,5 (3-45)	0,000*
Neutropenia febril (n=21; n=27)	8,2 (10,2)	5,0 (1-45)	8,4 (5,1)	8,0 (1-27)	0,091*

* Teste Mann-Whitney.

4.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA PARA O SURGIMENTO DE NEUTROPENIA FEBRIL

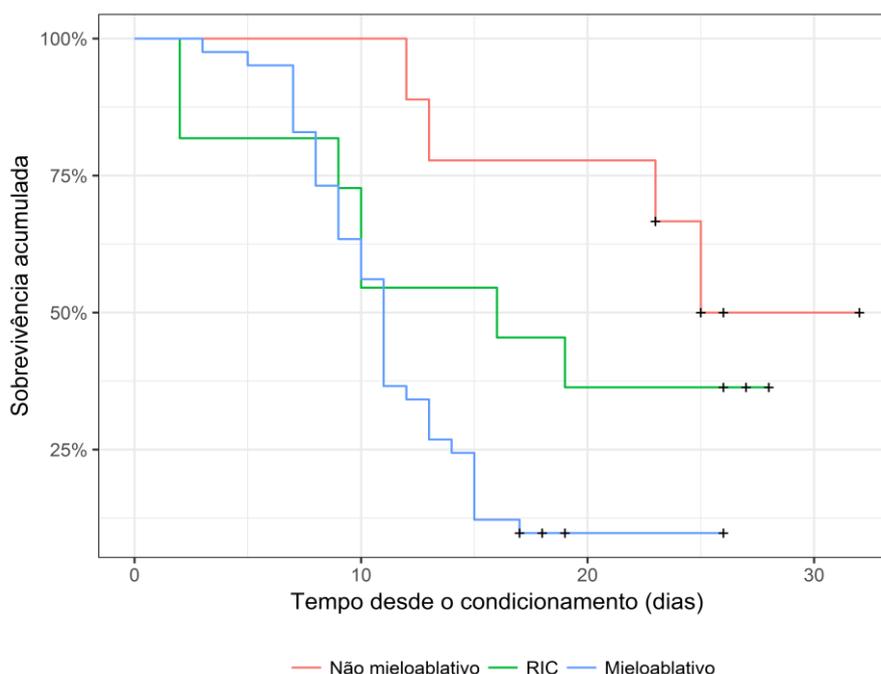
O tempo médio de sobrevida da mostra para o surgimento de NF, a partir do início do condicionamento, foi de 15,3 dias (EP=1,2) e os pacientes submetidos ao regime NMA apresentaram tempo de sobrevida maior ($p=0,002$), conforme mostra Tabela 11.

Tabela 11 - Sobrevida para neutropenia febril a partir do início do condicionamento, segundo os tipos de condicionamento. São Paulo, 2014.

Regime de condicionamento	n	Média (EP)	Sobrevida para NF (dias)				Valor-p	
			IC 95%		Mediana (EP)	IC 95%		
			Min	Max		Min		Max
Não mieloablativo	4	25,5 (2,6)	20,3	30,7	25,0		0,002*	
Reduzida intensidade	7	16,4 (3,0)	10,5	22,3	16,0 (4,1)	7,9 24,1		
Mieloablativo	37	11,9 (0,9)	10,3	13,6	11,0 (0,4)	10,2 11,8		
Total	48	15,3 (1,2)	13,0	17,7	11,0 (0,8)	9,4 12,6		

* Log-Rank (Mantel-Cox); EP= Erro padrão.

A Figura 1, que ilustra a curva de sobrevida para o surgimento da NF a partir do início do condicionamento, mostra que 75% dos pacientes submetidos ao regime NMA apresentaram NF por volta do 23º. dia, ao passo que a mesma proporção de pacientes no regime MA apresentou NF no 8º. dia.

Figura 1 - Curva de sobrevivência para neutropenia febril relacionada ao início do condicionamento dos pacientes transplantados, segundo os tipos de regime de condicionamento. São Paulo, 2014.

Em relação ao tipo de transplante, o grupo de pacientes que realizou o TCTH autólogo apresentou tempo de sobrevida para NF inferior ao TCTH alogênico, conforme mostra Tabela 12.

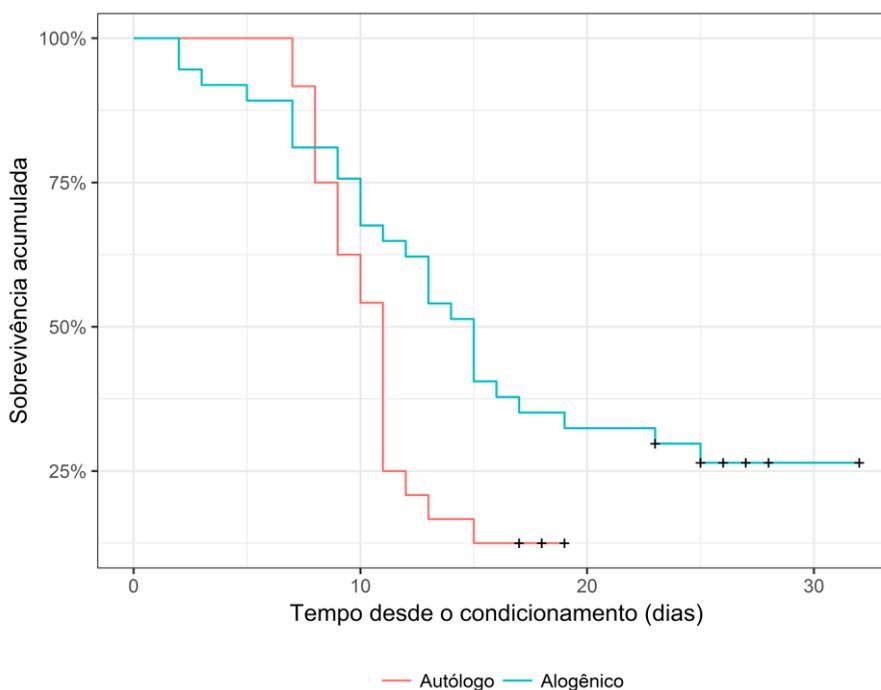
Tabela 12 - Sobrevida para neutropenia febril a partir do início do condicionamento, segundo os tipos de TCTH. São Paulo, 2014.

Tipo de TCTH	Sobrevida para NF (dias)					Valor-p	
	Média (EP)	IC 95% Min.	IC 95% Max.	Mediana (EP)	IC 95% Min.		IC 95% Max.
Autólogo	11,1 (0,7)	9,7	12,5	11,0 (0,5)	10,1	12,0	0,022*
Alogênico	17,1 (1,7)	13,9	20,4	15,0 (1,1)	12,8	17,2	

*Log-Rank (Mantel-Cox); EP = Erro padrão

A Figura 2 mostra que a sobrevida para o surgimento de NF no 11^o. após o início do condicionamento foi de 25% no transplante autólogo contra 65% no transplante alogênico.

Figura 2 - Curva de sobrevivência para neutropenia febril relacionada ao início do condicionamento dos pacientes transplantados, segundo os tipos de transplante. São Paulo, 2014.



O modelo de regressão de Cox indicou que o fator que interferiu no tempo de sobrevida foi o tipo de regime de condicionamento MA, com taxa de risco quatro vezes maior ($p=0,026$) de apresentar NF em período menor (Tabela 13).

Tabela 13 - Modelo de regressão de Cox para a análise de sobrevida para neutropenia febril a partir do início do condicionamento. São Paulo, 2014.

Variáveis selecionadas para regressão	Taxa de risco (HR)	Intervalo de confiança 95%		Valor-p
		Mínimo	Máximo	
Idade	1,002	0,969	1,035	0,945
Sexo: feminino	1,180	0,636	2,188	0,600
Comorbidades	0,849	0,627	1,150	0,290
Tipo de transplante: alogênico	0,732	0,343	1,564	0,421
Regime (ref: não mieloablativo)				0,057
RIC	2,038	0,542	7,657	0,292
Mieloablativo	4,084	1,180	14,135	0,026

HR = Hazard ratio.

Discussão

5 DISCUSSÃO

A incidência de NF nos pacientes submetidos ao TCTH foi de 78,7%, sem diferença significativa entre os tipos de transplantes (56,2%, no alogênico e 43,8%, no autólogo; $p=0,176$), sendo manifestada após a infusão de CPH em 91,6% dos casos, com duração média de 8,3 dias. Foram observadas associações significativas, na análise bivariada, com regime de condicionamento, dislipidemia, SAPS II no D+7 e escore de risco pré-TCTH do EBMT. Entretanto, a regressão logística não indicou nenhuma variável como fator associado à NF. Os pacientes submetidos ao transplante autólogo ($p=0,022$) e ao regime de condicionamento MA ($p=0,002$) apresentaram menor sobrevida para NF. Na análise de regressão de Cox, o regime MA foi um fator associado à diminuição da sobrevida.

Nesta investigação, a incidência de NF da amostra geral foi semelhante à de outros estudos, com variação de 78,7% a 93%.⁽¹¹⁻¹³⁾ Apesar dos achados similares, tais investigações adotaram definições diferentes de NF, considerando a ANC < 500 células/mm³. No presente estudo, a definição adotada para determinar a incidência de NF não permitiu distinguir os valores exatos de ANC de cada paciente, de modo que a NF foi considerada presente quando com ANC < 1000 células/mm³. Como os achados foram próximos, pode-se pressupor que a contagem absoluta de neutrófilos possivelmente foi semelhante também.

A duração média de 8,3 dias da NF foi intermediária aos achados na literatura.^(11-13, 37) Em coorte conduzida em pacientes de TCTH autólogo, a duração da NF foi de 13 dias.⁽³⁷⁾ Entretanto, nesse estudo todos os pacientes foram submetidos ao regime MA, o que pode explicar a maior duração do evento adverso.⁽³⁷⁾ Outras coortes apresentaram duração média da NF de dois a quatro dias.⁽¹¹⁻¹³⁾ Possível explicação pode estar relacionada à definição de NF utilizada nesta investigação, que considerou neutropenia a partir de ANC < 1000 células/mm³, ao passo que os estudos consideraram NF com valor de ANC ≤ 500 células/mm³.⁽¹¹⁻¹³⁾

Para fins de caracterização da amostra, foi encontrado que a incidência de neutropenia isolada (98,3%) e a duração (11,1 dias) foram semelhantes ao observado em outros estudos.^(11, 13, 28, 29, 36, 37, 62) Dado importante é que este evento teve extensão menor nos pacientes submetidos ao transplante autólogo, mesmo que estes indivíduos tenham sido expostos a regimes MA em sua totalidade, com 7,5 dias *versus* 13,5 dias no transplante alogênico ($p=0,000$).

A neutropenia é uma consequência direta da mielossupressão causada pelos regimes de condicionamento ⁽¹¹⁾; a diferença de sua duração entre os tipos de transplante indica reconstituição imunológica mais rápida no autólogo. Coorte prospectiva realizada com pacientes de TCTH pediátricos (n=147) mostrou que a reconstituição imunológica após o transplante autólogo foi mais rápida do que no alogênico, com crescimento mais precoce de linfócitos CD3 e CD4, responsáveis pela imunidade adaptativa, e de células *natural killers* (NK), responsáveis pela imunidade inata, que ocorre nos primeiros meses logo após o transplante. ⁽⁶³⁾

Adicionalmente, um importante fator de risco para o atraso na reconstituição linfocitária nos transplantados alogênicos é a exposição à profilaxia e ao tratamento de DECH, com ciclosporina, metotrexate e imunoglobulina antitimócito (ATG), por serem potentes imunossupressores. ^(62, 64)

A duração média de febre isolada (5,5 dias) foi superior a achados prévios, que variaram de 2 a 4,3 dias. ^(11, 12, 40) Tal diferença pode ser atribuída à metodologia utilizada para aferir a temperatura (axilar ou oral) e ao parâmetro utilizado, uma vez que um dos estudos considerou febre uma única temperatura oral de 38,3° C. ⁽¹¹⁾ e o outro estudo considerou a temperatura axilar > 38,3° C. ou dois episódios > 38,0° C. ⁽¹²⁾ Neste estudo, o episódio de febre foi considerado a partir da temperatura axilar equivalente ao grau 1 do CTC/AE v. 4.0; isto é, temperatura igual a 38,0° C. até 39,0° C.

Na análise bivariada, os pacientes que tiveram NF apresentaram escore de risco pré-TCTH do EBMT inferior (p=0,025), o que indica melhor prognóstico pós-transplante. Entretanto, o SAPSII avaliado no D+7 foi superior nos pacientes com NF, indicando maior risco de morte nesse grupo (p=0,027). Tais achados foram contraditórios e, por isso, necessitam de mais estudos para avaliar a aplicabilidade destas ferramentas no contexto da NF.

O fato de não se ter encontrado nenhum fator de risco para a ocorrência de NF pode estar relacionado à heterogeneidade da amostra, que considerou pacientes submetidos aos transplantes autólogo e alogênico, expostos a regimes variados de condicionamento, com toxicidades próprias, sujeitando todos os indivíduos a apresentarem este evento adverso.

No caso do tipo de condicionamento, por exemplo, os regimes NMA e RIC, por provocarem menor toxicidade relacionada ao tratamento, são indicados para pacientes idosos e/ou com mais comorbidades ^(28, 29), caracterizando indivíduos com

maior risco de complicações infecciosas devido ao remodelamento do sistema imunológico, conhecido como imunossenescência. ⁽⁶⁵⁾

Nos pacientes submetidos ao condicionamento MA, que, apesar de serem mais jovens, são expostos a medicamentos e doses que provocam maior toxicidade, configurando risco a complicações infecciosas, que podem se manifestar como NF. ^(2, 28) Diante disso, por se tratar de uma amostra diversificada, nenhuma das variáveis independentes investigadas foi fator de risco para a ocorrência NF.

Embora a maioria dos pacientes submetidos ao regime MA (90,5%; 38) tenha apresentado NF, dado que também é corroborado pela literatura ^(28, 37), e não tenha se configurado como um fator de risco para a ocorrência de NF ($p=0,086$), este tipo de condicionamento foi uma variável que diminuiu a sobrevida para o surgimento deste evento adverso em relação aos outros regimes ($p=0,026$) a partir do início do tratamento.

O grupo de pacientes submetidos ao regime NMA apresentou maior sobrevida para o surgimento de NF (25,5 dias; $p=0,002$). Tal achado é esperado. O nadir, definido como tempo entre a administração do medicamento e o aparecimento do menor valor de contagem hematológica ⁽⁶⁶⁾, tende a ocorrer mais tardiamente neste tipo de regime de condicionamento em razão da menor mielossupressão causada pelos medicamentos e procedimentos empregados, como a fludarabina e a ICT em doses reduzidas. ⁽²⁾

Além disso, a imunossupressão reduzida possibilita a permanência de células linfo-hematopoiéticas do receptor após o TCTH, em coexistência com células imunes do doador. Este evento, conhecido como quimerismo de células T, ^(2, 28, 65, 67) parece mostrar associação com a reconstituição imunológica. ^(64, 65)

Coorte retrospectiva mostrou que os pacientes submetidos ao regime NMA apresentaram NF mais tardiamente em relação aos pacientes que realizaram o condicionamento MA, sendo um fator de proteção para infecção ($OR=0,2$; IC 95% 0,1-0,4; $p<0,000$). ⁽²⁸⁾

Quanto aos tipos de TCTH, os pacientes submetidos ao autólogo apresentaram menor sobrevida para o surgimento de NF em relação ao alogênico a partir do início do condicionamento ($p=0,022$). Uma possível explicação é que a totalidade dos pacientes que realizaram o TCTH autólogo foi submetida a regimes MA.

O condicionamento MA é constituído por ICT e/ou agentes alquilantes em altas doses que causam pancitopenia profunda e irreversível sem o TCTH ⁽²⁷⁾, aspecto que

pode ter atribuído à menor sobrevida. Além disso, este condicionamento está associado à maior frequência de toxicidades não hematológicas⁽²⁸⁾, que predis põem o paciente a complicações infecciosas. O medicamento mais utilizado no transplante autólogo foi o melfalano, cuja principal toxicidade dose limitante é a mucosite, que representa uma porta de entrada para patógenos, podendo ocasionar o surgimento precoce de NF.⁽⁶⁸⁾

Quanto ao impacto da NF, a totalidade dos pacientes que utilizou ventilação mecânica ($p=0,052$), que necessitou do uso de drogas vasoativas ($p=0,012$) e que foi a óbito (21,3%, $OR=9,66$; $p=0,052$) apresentou NF, ou seja, os pacientes com quadro clínico mais grave tiveram NF em sua totalidade.

O aumento do risco de morte associado à NF foi evidenciado em outros estudos. Coorte retrospectiva realizada com pacientes com linfoma não-Hodgkin e com tumores de mama, pulmão, colorretal e de ovário mostrou que o risco de morte foi 15% maior naqueles que apresentaram NF.⁽⁶⁹⁾ A neutropenia prolongada também foi identificada como preditor para mortalidade em estudo retrospectivo conduzido com pacientes hematológicos com quadro de bacteremia, cuja taxa de mortalidade foi de 20,3%.⁽⁷⁰⁾

Adicionalmente, a morbidade associada à NF resultou no aumento do tempo de internação dos pacientes, que foi significativamente maior do que no grupo que não apresentou o evento adverso (36,9 dias *versus* 28 dias, respectivamente; $p=0,003$), reafirmando achados da literatura.^(11, 43) A necessidade de rastreamento infeccioso, profilaxia e tratamento antimicrobiano, além dos cuidados clínicos voltados para as complicações são fatores que repercutem no aumento do tempo de internação.⁽⁴³⁾

Apesar da alta incidência de infecção no grupo de pacientes com NF (71,7%; $n=33$), não houve associação entre esses eventos ($p=0,106$), apontando que a febre não deve ser usada como único indicador para infecção; isto é, é um sintoma com especificidade e sensibilidade indeterminadas para esta complicação.⁽⁶⁰⁾ Evidências sugerem que polimorfismos em genes imunológicos podem explicar a razão de alguns pacientes não desenvolverem infecção nas mesmas condições imunossupressivas que pacientes colonizados, porém ainda há pouca evidência disponível.⁽⁷¹⁾

Dentre os pacientes com NF, o tipo de infecção mais prevalente foi a bacteriana (54,2%), com predominância de microrganismos gram positivos (57,7%), com destaque para *Staphylococcus epidermidis* (30,8%), principal causador de infecções

relacionadas a cateteres vasculares, seguido pela *E. coli* (15,4%), de modo que o foco clínico de infecção mais prevalente no estudo foi o de corrente sanguínea (50,0%).

Embora a literatura aponte uma transição para infecções causadas por bactérias gram negativas devido ao aumento da resistência aos antimicrobianos beta-lactâmicos de amplo espectro e fluorquinolonas, a infecção de corrente sanguínea associada a acessos venosos, causada por microrganismos gram positivos, também foi frequente em outros estudos. ^(38, 39, 72) Este achado pode indicar que o espectro bacteriano desta instituição ainda não sofreu alterações vinculadas à resistência aos antimicrobianos.

Coorte retrospectiva realizada com pacientes submetidos aos TCTH autólogo e alogênico mostrou que 25% da amostra apresentou NF sem foco de infecção documentado e, nos casos confirmados de contaminação, a incidência de microrganismos gram positivos foi de 62,5%, com principal agente causador o *Staphylococcus epidermidis*. ⁽¹¹⁾ Em coorte prospectiva com pacientes submetidos ao TCTH autólogo, nas infecções microbiologicamente documentadas, 60,3% foram causadas por bactérias gram positivas e 28,9% por gram negativas, com predomínio do *Staphylococcus coagulase negativa* em 43,4% dos pacientes. ⁽²⁸⁾

Neste estudo, a NF foi considerada variável dependente, ou seja, foi analisada sob uma ótica pouco explorada. E, ainda que não tenham sido identificados os fatores associados a esse evento adverso, futuros estudos podem explorar melhor essas relações.

Adicionalmente, a análise de sobrevida permitiu compreender melhor a evolução da NF, sobretudo na comparação entre os tipos de regime de condicionamento e de transplantes. As informações aqui levantadas poderão direcionar as ações de enfermagem e médica no manejo deste evento adverso, a fim de evitar complicações no quadro clínico do paciente, principalmente as infecciosas.

A principal limitação do estudo encontra-se no tamanho da amostra. Supõe-se que, com o número maior de sujeitos no estudo, fatores associados à NF poderiam ser identificados.

Conclusão

6 CONCLUSÃO

A incidência de neutropenia febril nos pacientes submetidos ao TCTH foi de 78,7%, com duração média de 8,3 dias, sem diferença significativa entre os tipos de transplantes ($p=0,176$).

Na análise bivariada, foram observadas associações da neutropenia febril com regime de condicionamento, dislipidemia, SAPS II no D+7 e escore de risco pré-TCTH do EBMT. No entanto, a regressão logística não indicou nenhuma variável como fator de risco à NF.

Os pacientes submetidos ao transplante autólogo e ao regime de condicionamento mieloablativo apresentaram menor sobrevida para este evento adverso ($p=0,022$ e $p=0,002$, respectivamente). Na regressão de Cox, o regime mieloablativo se configurou como um fator associado a menor sobrevida para NF ($p=0,026$).

Referências

REFERÊNCIAS

1. Garnica M, Machado C, Cappellano P, Carvalho VVH, Nicolato A, Cunha CA, et al. Recomendações no manejo das complicações infecciosas no transplante de células-tronco hematopoiéticas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(1):140-62.
2. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1143-238.
3. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013;8(4):370-8.
4. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Oncol Pract.* 2013;31(6):794-810.
5. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: a critical review and update [internet]. *Adv Hematol.* 2014 [cited 2018 Apr. 14]; 1-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/986938>
6. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events [internet]. 2010;4(3) [cited 2018 Apr. 14]. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56–e93.
8. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5): v111-v8.
9. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, Lilienfeld-Toal M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol.* 2014;93(1):1083-1095.
10. Rabagliati R, Bertín P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera A, et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfomas. Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31(6):721-8.
11. Amini S, Hadjibabaie M, Jahangard-Rafsanjani Z, Ashuri A, Torkamandi H, Ghavamzadeh A. Evaluation of febrile neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Med Iran.* 2014;52(1):38-42.

12. Zhang WX, Zhao QY, Huang HQ. Febrile neutropenic infection occurred in cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Transplat Proc.* 2015;47:523-7.
13. Çelebi H, Akan H, Akçaglayan E, Üstün C, Arat M. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(2):211-4.
14. Lima SSS, França MS, Godoi CCC, Martinho GH, Jesus LA, Romanelli RMC, et al. Neutropenic patients and their infectious complications at a University Hospital. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(1):18-22.
15. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;90:190-9.
16. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015; 33:3199-212.
17. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N. 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. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):8-32.
18. Pettengell R, Bosly A, Szucs TD, Jackisch C, Leonard R, Paridaens R, et al. Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Br J Haematol.* 2009;144(5):677-85.
19. Laskey RA, Poniewierski MS, Lopez MA, Hanna RK, Secord AA, Gehrig PA, et al. Predictors of severe and febrile neutropenia during primary chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):625-30.
20. Choi YW, Jeong SH, Ahn MS, Lee HW, Kang SY, Choi JH, et al. Patterns of neutropenia and risk factors for febrile neutropenia of diffuse large b-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *J Korean Med Sci.* 2014;29(11):1493-500.
21. Bueno V, Sant'Anna OA, Lord JM. Ageing and myeloid-derived suppressor cells: possible involvement in immunosenescence and age-related disease. *Age (Dordr).* 2014;36(6):9729.
22. Voog E, Bienvenu J, Warzocha K, Moullet I, Dumontet C, Thieblemont C, et al. Factors that predict chemotherapy-induced myelosuppression in lymphoma patients: role of the tumor necrosis factor ligand-receptor system. *J Clin Oncol.* 2000;18(2):325-331.
23. Castle SC, Uyemura K, Rafi A, Akande O, Makinodan T. Comorbidity is a better predictor of impaired immunity than chronological age in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(9):1565-9.

24. Chan A, Lee CP, Chiang J, Ng R. Breakthrough febrile neutropenia and associated complications among elderly cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *Support Care Cancer*. 2013;21(8):2137-43.
25. Chao C, Page JH, Yang SJ, Rodriguez R, Huynh, Chia VM. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1822-9.
26. Crawford J, Armitage J, Balducci L, Becker PS, Blayney DW, Cataland AR, et al. Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(10):1266-89.
27. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giral S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1628-33.
28. Diacoescu R, Flowers CR, Storer B, Sorrow ML, Maris MB, Maloney DG, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood*. 2017;104(5):1550-58.
29. Kim SH, Kee SY, Lee DG, Choi SM, Park SH, Kwon JC. Infectious complications following allogeneic stem cell transplantation: reduced-intensity vs. myeloablative conditioning regimens. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(1):49-59.
30. Bacal NS, Guerra JCC, Ferreira E, Nozawa ST, Kanayama RH, Pietro DD, et al. Quantificação de células CD34+ em sangue periférico, produto de aférese e cordão umbilical: estudo comparativo de três diferentes metodologias. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2001;23(2):69-78.
31. Ashihara E, Shimazaki C, Okano A, Hatsuse M, Okamoto A, Shimura K, et al. Infusion of high number of CD34+ cells provides a rapid hematopoietic recovery and cost savings in autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32(4):135-9.
32. Scheid C, Draube A, Reiser M, Schulz A, Chemnitz J, Nelles S, et al. Using at least 5×10^6 /kg CD34+ cells for autologous stem cell transplantation significantly reduces febrile complications and use of antibiotics after transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23(11):1177-81.
33. Ng YY, van Kessel B, Lokhorst HM, Baert MRM, van den Burg CMM, Bloem AC, et al. Gene-expression profiling of CD34+ cells from various hematopoietic stem-cell sources reveals functional differences in stem-cell activity. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):314-23.
34. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66.
35. Thursky KA, Worth LJ. Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved? *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(6):505-13.

36. Hori A, Kami M, Kim SW, Chizuka A, Kojima R, Imataki O, et al. Development of early neutropenic fever, with or without bacterial infection, is still a significant complication after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10(1):65-72.
37. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection*. 2007;35(6):421-7.
38. Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem cell transplantation: bacterial infections. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):228-32.
39. Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia. *Plos One*. 2014;9(10): e1089969.
40. Mendes ET, Dullely F, Basso M, Batista MV, Coracin F, Guimarães T, et al. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *Int J Infect Dis*. 2012;16(6):e424-428.
41. Massaro KSR, Macedo R, Castro BS, Dullely F, Oliveira MS, Yasuda MAS, et al. Risk factor for death in hematopoietic stem cell transplantation: are biomarkers useful to foresee the prognosis in this populations of patients? *Infection*. 2014;42(6):1023-1032.
42. O'Brien C, Fogarty E, Walsh C, Dempsey O, Barry M, Kennedy MJ, et al. The cost of the inpatient management of febrile neutropenia in cancer patients – a micro-costing study in the Irish healthcare setting. *Eur J Cancer Care*. 2015;24(1):125-32.
43. Chindaprasirt J, Wanitpongpun C, Limpawattana P, Thepsuthammarat K, Sripakdee W, Sookprasert A. Mortality, length of stay, and cost associated with hospitalized adult cancer patients with febrile neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(2):1115-19.
44. Zhou YP, Jin J, Ding Y, Chee YL, Koh LP, Chng WJ, et al. Direct costs associated with febrile neutropenia in inpatients with hematological diseases in Singapore. *Support Care Cancer*. 2013;22(6):1447-1451.
45. Wang XJ, Lopez SE, Chan A. Economic burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with lymphoma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;94(2):201-212.
46. Nucci M, Maiolino A. Infecções em transplante de medula óssea. *Ribeirão Preto: Medicina*. 2000; p. 278-93.

47. Martins RE. Avaliação do risco de complicações decorrentes de neutropenia febril em pacientes tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2014. p. 91
48. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:1487-95.
49. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for a supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):3038-51.
50. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 2.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(7):882-913.
51. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echaburu JV, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):465-71.
52. Combariza JF, Lombana M, Pino LE, Arango M. C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. *Support Care Cancer*. 2015;23(4):1009–13.
53. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee MG, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2015;23(10):2863–72
54. Liu X, Wang DF, Fang Y, Ye WF, Liu S, Lou N. Initial procalcitonin level predicts infection and its outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(1):85-91.
55. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6): 749-56.
56. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier S. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a european/north american multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63.
57. Tanquitelli AM, Padilha KG. Sistemas de classificação de pacientes como instrumentos de gestão em unidades de terapia intensiva. *Rev Esc Enferm USP*. 2007;41(1):141-6.
58. Póvoa VCO. Mortalidade relacionada ao transplante e fatores associados em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas: estudo de coorte [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. 2015. p. 103.

59. Silva JB. Eventos adversos e carga de trabalho de enfermagem em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas: estudo de coorte [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. 2015. p. 161.
60. Banacloche JG. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;(1):414-22.
61. Pagano M, Gauvreau K. *Princípios de bioestatística*. São Paulo: Pioneira Thomson Learning; ©2004.
62. Gueddes M, Storek J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(2):329-48.
63. Wiegering V, Eyrich M, Winkler B, Schlegel PG. Comparison of immune reconstitution after allogeneic vs. autologous stem cell transplantation in 182 pediatric recipients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017;2(1):2-6.
64. van der Brink MRM, Velardi E, Perales MA. Immune reconstitution following stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015(1):215-9.
65. Peggs KS. Reconstitution of adaptive and innate immunity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Cytotherapy*. 2006;8(5):427-36.
66. Anderson KO, Giralt SA, Mendoza TR, Brown JO, Neumann JL, Mobley GM, et al. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(12):759-66.
67. Shelburne N, Bevans M. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Oncol Nurs*. 2009;25(2):120-8.
68. Bayraktar UD, Bashir Q, Qazilbash M, Champlin RE, Ciurea SO. Fifty years of melphalan use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(3):344-56.
69. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;5555-63.
70. Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Trecarichi EM, Laurenti L, Montuori E, et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(3):320-6.
71. Wójtowicz A, Bochud PY. Risk stratification and immunogenetic risk for infections following stem cell transplantation. *Virulence*. 2016;7(8):917-29.
72. Ali N, Adil SN, Shaikh MU. Bloodstream and central line isolates from hematopoietic stem cell transplant recipients: data from a developing country. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(1):98-105.

Apêndice

APÊNDICE

APÊNDICE A

Instrumento I: Caracterização do paciente, procedimento e neutropenia febril

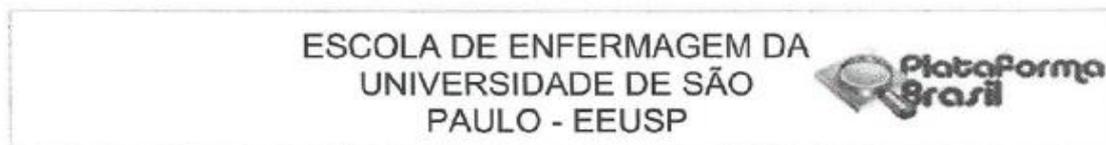
I. Caracterização do paciente, procedimento e neutropenia febril						
Ia. Caracterização do paciente						
Iniciais do paciente: Data de nascimento: __/__/__ Sexo: () masculino () feminino Raça () branca () negra () parda () amarela		Nº Registro (HC): Peso: Altura: Comorbidades: () DM () HAS Outras comorbidades (especificar):				
Ib. Caracterização do procedimento de TCTH						
Diagnóstico de base: Tipo de TCTH: () autólogo () alogênico Fonte de células: () medula óssea () CPP () outro – especificar: Data de internação: __/__/__		Escore EBMT: Escore SAPS II (-3): Escore SAPS II (D0): Escore SAPS II (D+7):				
Data do início do condicionamento: __/__/__ (D- __)						
Tipo de condicionamento: () MAC () NMA () RIC						
Nome dos quimioterápicos e doses: _____						
Data da infusão da medula (Dia 0): __/__/__ Nº células CD34: ____		Data da enxertia: __/__/__ (D+ __) Data da alta hospitalar: __/__/__ (D+ __)				
Ic. Caracterização da evolução clínica						
Infecção: () Sim () Não Foco clínico: Infecção de corrente sanguínea: () Sim () Não Infecção urinária: () Sim () Não Pneumonia: () Sim () Não Sepsis: () Sim () Não		Foco microbiológico: () Bacterina () Fúngica () Viral () Informação ausente Agente causador: _____ Uso de droga vasoativa? () Sim () Não Necessidade de ventilação mecânica? () Sim () Não Condição de saída: () Sobrevivente () Óbito				
Id. Caracterização da neutropenia febril						
Neutropenia febril	Data / / (D__)		Data / / (D__)		Data / / (D__)	
	Duração (dias):		Duração (dias):		Duração (dias):	
	N	Grau	N	Grau	N	Grau
	S		S		S	
Neutropenia isolada	Data / / (D__)		Data / / (D__)		Data / / (D__)	
	Duração (dias):		Duração (dias):		Duração (dias):	
	N	Grau	N	Grau	N	Grau
	S		S		S	
Febre isolada	Data / / (D__)		Data / / (D__)		Data / / (D__)	
	Duração (dias):		Duração (dias):		Duração (dias):	
	N	Grau	N	Grau	N	Grau
	S		S		S	

Anexos

ANEXOS

ANEXO 1

PARECER DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA ESCOLA DE ENFERMAGEM DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eventos adversos relacionados a medicamentos e a associação com carga de trabalho de enfermagem em unidade de transplante de medula óssea

Pesquisador: Silvia Regina Secoli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12328713.8.0000.5392

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 222.565

Data da Relatoria: 19/03/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma coorte de pacientes adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiética (TCTH), no Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas, no ano de 2013. O principal foco de investigação serão os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) e a carga de trabalho de enfermagem demandada. Na avaliação dos EAM serão usados 2 ferramentas: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) do National Cancer Institute e os Critérios de Avaliação de Eventos Adversos do Institute for Healthcare Improvement (IHI). Para medir a carga de trabalho de enfermagem será utilizado o Nursing Activity Score (NAS). Utilizar-se-ão os pacotes estatísticos SPSS nas análises binomiais e STATA para a regressão logística. O nível de significância será de 5%. O projeto em questão será constituído por 5 sub-projetos: I) EAM em pacientes submetidos a TCTH e fatores associados; II) Interações medicamentosas (IM) potenciais em pacientes submetidos a TCTH; III) Associação entre EAM em pacientes submetidos a TCTH e carga de trabalho de enfermagem; IV) Incidência de EAM: comparação da Escala do CTCAE e IHI e V) Incidência e gravidade de EAM: comparação das fases de tratamento: condicionamento, dia da infusão das células tronco e no período pós-infusão da medula.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar o impacto dos eventos adversos relacionados a medicamentos na segurança do paciente

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-000
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3061-7548 Fax: (11)3061-7548 E-mail: edipesq@usp.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - EEUSP



submetido ao TCTH e na carga de trabalho de enfermagem em Unidade de Transplante de Medula Óssea (UTMO);

Objetivo Secundário:

- Identificar a incidência de EA, segundo o uso da Escala do CTCAE e do IHI;
- Classificar os EAM segundo CTCAE e IHI;
- Determinar a incidência de IM potenciais em pacientes submetidos ao TCTH nas diferentes fases do tratamento, condicionamento, pós-transplante e alta;
- Analisar as IM potenciais quanto aos seguintes aspectos: tipo de interações, nível de gravidade, evidências científicas e implicações clínicas potenciais;
- Verificar associação da gravidade das IM potenciais entre grupos de pacientes submetidos ao TCTH autólogos e alogênicos;
- Identificar a carga de trabalho de enfermagem demandada pelos pacientes submetidos ao TCTH;
- Comparar as incidências e gravidade dos EAM quanto à fase do tratamento: condicionamento, dia da infusão das células tronco e no período pós-infusão da medula;
- Verificar associação entre a carga de trabalho de enfermagem e a ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos e
- Avaliar a influência da gravidade dos eventos adversos relacionado a medicamento no tempo de hospitalização do paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Não haverá riscos aos pacientes, visto que serão analisados dados registrados em prontuários.
- Espera-se, como benefícios, que os achados possam apontar os principais EAM em pacientes submetidos a TCTH para proposição de medidas de monitoramento e prevenção, especialmente aqueles que trazem risco de morte aos pacientes e podem ocorrer devido a sobrecarga de trabalho da enfermagem.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Projeto financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, tendo sido contemplado no Edital Universal de 2012.
- Em relação à área de TCTH, a temática acerca da associação entre EAM e carga de trabalho de enfermagem é praticamente inexplorada, apesar da existência de semelhanças importantes dos pacientes de TCTH aos de Unidade de Terapia Intensiva.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Justifica-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois a coleta de dados será feita por meio da análise de prontuários.

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-000
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3061-7548 Fax: (11)3061-7548 E-mail: edipesq@usp.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - EEUSP



- Foi apresentado o Termo de Responsabilidade no qual a pesquisadora coordenadora do projeto assume o compromisso de zelar pela privacidade e sigilo das informações obtidas e de utilizá-las, única e exclusivamente, para o desenvolvimento da pesquisa.

- O cronograma de execução é factível.

- Apresentou-se o orçamento financeiro detalhado.

Recomendações:

Nada a declarar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nada a declarar.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da EEUSP não substitui a autorização da instituição co-participante para o início da pesquisa.

O CEP EEUSP informa que há necessidade de registro dos relatórios: parcial e final da pesquisa, na plataforma Brasil.

SAO PAULO, 19 de Março de 2013

Assinador por:
Celia Maria Sivalli Campos
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-000
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7548 Fax: (11)3061-7548 E-mail: edipesq@usp.br

ANEXO 2

**PARECER DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS / UNICAMP**

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eventos adversos relacionados a medicamentos e a associação com carga de trabalho de enfermagem em unidade de transplante de medula óssea

Pesquisador: Sílvia Regina Secoli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12328713.8.0000.5392

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 256.642

Data da Relatoria: 23/04/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma coorte de pacientes adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiética (TCTH), no Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas, no ano de 2013. O principal foco de investigação serão os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) e a carga de trabalho de enfermagem demandada.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar o impacto dos eventos adversos relacionados a medicamentos na segurança do paciente submetido ao TCTH e na carga de trabalho de enfermagem em Unidade de Transplante de Medula Óssea.

Objetivo Secundário: Identificar a incidência de EAM, segundo o uso da Escala do CTCAE e do IHI; Classificar os EAM segundo CTCAE e IHI; Determinar a incidência de interações medicamentosas (IM) potenciais em pacientes submetidos ao TCTH nas diferentes fases do tratamento, condicionamento, pós-transplante e alta. Analisar as IM potenciais quanto aos seguintes aspectos: tipo de interações, nível de gravidade, evidências científicas e implicações clínicas potenciais; Verificar associação da gravidade das IM potenciais entre grupos de pacientes submetidos ao TCTH autólogos e alogênicos. Identificar a carga de trabalho de enfermagem demandada pelos pacientes submetidos ao TCTH; Comparar as incidências e gravidade dos EAM quanto à fase do tratamento: condicionamento, dia da infusão das células tronco e no período pós-infusão da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



medula; Verificar associação entre a carga de trabalho de enfermagem e a ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos (Nursing Activities Score ζ NAS) Avaliar a influência da gravidade dos eventos adversos relacionado a medicamento no tempo de hospitalização do paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não haverá riscos aos pacientes, pois serão analisados dados registrados em prontuários.

Benefícios: Espera-se que os achados possam apontar os principais EAMs em pacientes submetidos a TCTH para proposição de medidas de monitoramento e prevenção, especialmente aqueles que trazem risco de morte aos pacientes e podem ocorrer devido a sobrecarga de trabalho da enfermagem

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É uma proposta de co-participação entre Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP) e a Unicamp. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, que será realizado em uma Unidade de transplante de medula óssea de pacientes adultos do Hospital de Clínicas da Unicamp. A coleta de dados será feita, por meio da consulta aos prontuários dos pacientes, utilizando-se diferentes instrumentos (Ficha de coleta de dados do prontuário; Ficha de acompanhamento do EAM baseada no Common Toxicity Criteria -CTC; Ficha para avaliação de eventos adversos segundo IHI; Formulário para avaliação da carga de trabalho- NAS). A coleta de dados será executada por uma equipe de coletadores, previamente capacitados, os quais farão análise diária dos prontuários. Farão parte da amostra todos os prontuários de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos internados na unidade de transplante de medula óssea, no período de um ano (2013). Todos serão acompanhados até a saída da unidade (alta ou óbito). Pesquisa financiada pelo CNPq- Edital Universal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Este estudo possui um parecer substanciado aprovado pelo CEP da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP) e Folha de rosto com a assinatura da diretora da instituição. Como os prontuários serão levantados no HC da Unicamp, consta uma carta de autorização do responsável pelo setor de transplante do HC, assim como do superintendente do mesmo hospital.

TCLE: não há. Solicita dispensa do TCLE visto que os dados serão coletados a partir de prontuários de pacientes. No projeto consta um TERMO DE RESPONSABILIDADE da pesquisadora que se compromete a manter o sigilo das informações obtidas e usá-las somente no desenvolvimento do estudo.

Projeto e Cronograma adequados.

Recomendações:

Nada a declarar

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8836 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 3

MANUAL DE PROCESSO DE TRABALHO – PROTOCOLOS DE USO DE ANTIMICROBIANO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS UNICAMP

	Manual de Processos de Trabalho PROTOCOLOS DE USO DE ANTIMICROBIANO Implantação 30/04/2014	Revisão Nº: 003 Data: 05/12/2016	

ATB.P7 – INFECÇÕES EM PACIENTES COM TUMORES SÓLIDOS, NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS E TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS

Protocolo elaborado pela CCIH e Disciplinas de Oncologia, Hematologia, Infectologia e Equipe de Transplante de Células tronco-Hematopoiéticas

NEUTROPENIA FEBRIL

INTRODUÇÃO

Febre ocorre frequentemente durante períodos de neutropenia induzida por quimioterapia. Neutropenia é definida como contagem de granulócitos (ANC) abaixo de 1000 cels/mm^3 , sendo grave quando $< 500 \text{ cels/mm}^3$ e muito grave abaixo de 100 cels/mm^3 . A contagem de granulócitos é obtida pela soma de polimorfonucleares, bastonetes, metamielócitos, mielócitos e promielócitos.

Cerca de 10-50% dos pacientes com tumores sólidos e mais de 80% daqueles com neoplasias hematolinfóides apresentarão ao menos um episódio febril durante seu tratamento quimioterápico. A maioria não terá a etiologia infecciosa documentada.

Infecções com agente determinado correspondem somente a 20 a 30% dos episódios febris. Os focos infecciosos mais comuns incluem o trato gastrointestinal (TGI), pulmão, pele e cateter vascular. Bacteremia ocorre em 10-25% dos pacientes, geralmente naqueles com neutropenia muito grave.

DEFINIÇÃO

1. Febre

- Temperatura axilar única $> 38,0 \text{ }^\circ\text{C}$ ou $> 37,8 \text{ }^\circ\text{C}$ sustentada por mais de 1 hora;
- A aferição da temperatura retal deve ser evitada, pelo risco de translocação bacteriana.

2. Neutropenia

- $\text{ANC} < 500 \text{ cels/mm}^3$ ou ANC com expectativa de redução para $< 500 \text{ cels/mm}^3$ nas próximas 48 horas, definida pela equipe prescritora da quimioterapia;
- Nas leucemias agudas, a abordagem terapêutica deve ser a mesma adotada para os episódios de neutropenia muito grave, independente da contagem de granulócitos.

Grupo responsável pela elaboração: Bruno Kosa L. Duarte, Fernando V. Pericole de Souza, Marcos Paulo Colella, Felipe Osório Costa, Virícius Correa da Conceição, Afonso Celso Vignitto, Maria Luiza Moretti, Luis Gustavo de O. Cardoso, Christian C. Hoffing, Luis Felipe Bachur, Mariângela R. Resende, Plínio Trabasso				
Responsável pela CCIH Data: 05/12/2016	Disciplina de Infectologia Data: 05/12/2016	Disciplina de Hematologia Data: 05/12/2016	Responsável pelo TCTH Data: 05/12/2016	Disciplina de Oncologia Data: 05/12/2016
Dr. Luis Gustavo de O. Cardoso	Prof. Dr. Marcelo de C. Ramos	Profa. Dra. Margaret C Ozelo	Dr. Afonso Celso Vignitto	Dr. Jose Barreto C. Carvalho
Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura

ISBN xxx-xx-xxxxx-xx-x

	Manual de Processos de Trabalho PROTÓCOLOS DE USO DE ANTIMICROBIANO Implantação 30/04/2014	Revisão Nº: 003 Data: 05/12/2016	
PROCESSOS DE TRABALHO OU PROTÓCOLOS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			ATB.P7

AVALIAÇÃO DE RISCO

A avaliação de risco para complicações de infecções graves deve ser estabelecida imediatamente e poderá determinar o tipo de antibioticoterapia empírica (oral ou endovenosa), regime de tratamento (ambulatorial ou hospitalar) e duração do tratamento.

Crítérios de Baixo Risco

- Previsão de duração curta da neutropenia (< 7 dias de duração);
- ANC entre 100 e 500 cels / mm³;
- Sem sinais clínicos de alarme (vide ATB.P2 – CRITÉRIOS DE GRAVIDADE RELACIONADOS AOS QUADROS INFECCIOSOS);
- Escore MASCC > 21 (vide Tabela 1).

Pacientes de baixo risco são candidatos potenciais para terapia empírica ambulatorial oral (vide Fluxogramas).

Tabela 1 – Escore de risco da “Multinational Association for Supportive Care in Cancer” (MASCC)

Crítério	Pontos
Neutropenia febril com ausência ou sintomas leves ^a	5
Neutropenia febril com sintomas moderados ^a	3
Sem hipotensão (PA sistólica acima 90 mmHg)	5
Sem Doença Pulmonar Obstrutiva (DPOC)	4
Tumor sólido ou neoplasia hematológica sem infecção fúngica prévia ^b	4
Sem desidratação que necessite hidratação parenteral	3
Ambulatorial ao surgimento da neutropenia febril	3
Idade < 60 anos	2

Nota: Valor máximo do escore é 26

^a O estado clínico do paciente é avaliado e pontuado como segue: sem sintomas ou sintomas leves (5 pontos), sintomas moderados (3 pontos) e sintomas graves ou paciente moribundo (0 ponto); pontos não cumulativos

^b Infecção fúngica prévia significa infecção documentada ou empiricamente tratada

Grupo responsável pela elaboração: Bruno Kosa L. Duarte, Fernando V. Pericole de Souza, Marcos Paulo Colella, Felipe Osório Costa, Vinícius Correa da Conceição, Afonso Celso Vigorito, Maria Luíza Morelli, Luis Gustavo de O. Cardoso, Christian C. Hoffing, Luis Felipe Bachur, Mariângela R. Resende, Plínio Trabasso				
Responsável pela CCIH Data: 05/12/2016	Disciplina de Infectologia Data: 05/12/2016	Disciplina de Hematologia Data: 05/12/2016	Responsável pelo TCTH Data: 05/12/2016	Disciplina de Oncologia Data: 05/12/2016
Dr. Luis Gustavo de O. Cardoso	Prof. Dr. Maristela de C. Ramse	Profa. Dra. Margareth C. Ozelo	Dr. Afonso Celso Vigorito	Dr. Jose Barreto C. Carnevalha
Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura

ISBN xxx-xx-xxxxx-xx-x

 UNICAMP	Manual de Processos de Trabalho PROTÓCOLOS DE USO DE ANTIMICROBIANO Implantação 30/04/2014	Revisão Nº: 003 Data: 05/12/2016	 Hospital de Clínicas UNICAMP
PROCESSOS DE TRABALHO OU PROTÓCOLOS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			ATB.P7

Para adequada avaliação de risco, são recomendados também alguns critérios sócio-culturais para seleção do perfil de paciente elegível para tratamento ambulatorial:

- Residência a menos de 1 hora do hospital;
- O paciente ser capaz de aderir às necessidades logísticas do tratamento, incluindo frequentes visitas ao hospital;
- Membro familiar ou cuidador presente em casa 24 horas por dia;
- Acesso a telefone e meio de transporte 24 horas por dia;
- Sem antecedente de má aderência a tratamentos médicos;
- Médico assistente concordar com o tratamento ambulatorial.

Critérios de Alto Risco

Qualquer um dos seguintes critérios presentes:

- Neutropenia antecipadamente prolongada (previsão de mais de 7 dias de duração);
- Neutropenia muito grave ($ANC < 100 \text{ cels/mm}^3$);
- Escore MASCC < 21 (Tabela 1);
- Instabilidade hemodinâmica;
- Mucosite oral ou gastrointestinal, com diarreia grave e/ou dificuldade de deglutição de saliva e/ou alimentos;
- Sintomas gastrointestinais, incluindo dor abdominal, náusea / vômitos ou diarreia;
- Alteração recente de nível de consciência ou de exame neurológico;
- Infecção de cateter vascular implantável (em especial suspeita de infecção de túnel);
- Novos infiltrados pulmonares, hipoxemia ou doença pulmonar crônica prévia;
- Insuficiência hepática ou renal.

Pacientes que preencham quaisquer dos critérios acima devem **ser admitidos com urgência para tratamento empírico em regime hospitalar**. O início da antibioticoterapia deve ser imediato (vide Fluxogramas).

ABORDAGEM INICIAL DO PACIENTE

A avaliação da perfusão tecidual e de disfunções orgânicas é mandatória diante de qualquer quadro infeccioso potencialmente grave, especialmente no paciente neutropênico febril (Tabela 2).

Grupo responsável pela elaboração: Bruno Kosa L. Duarte, Fernando V. Pericole de Souza, Marcos Paulo Colella, Felipe Osório Costa, Vinícius Correa da Conceição, Afonso Celso Vigorito, Maria Luiza Moretti, Luis Gustavo de O. Cardoso, Christian C. Höfling, Luis Felipe Bachur, Marângela R. Resende, Plínio Trabasso				
Responsável pela CCIH Data: 05/12/2016	Disciplina de Infectologia Data: 05/12/2016	Disciplina de Hematologia Data: 05/12/2016	Responsável pelo TCTH Data: 05/12/2016	Disciplina de Oncologia Data: 05/12/2016
Dr. Luis Gustavo de O. Cardoso	Prof. Dr. Marcelo de C. Remos	Profa. Dra. Margaret C Ozelo	Dr. Afonso Celso Vigorito	Dr. Jose Renato C. Carvalheira
Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura

ISBN xxx-xx-xxxx-xx-x

 UNICAMP	Manual de Processos de Trabalho PROTÓCOLOS DE USO DE ANTIMICROBIANO Implantação 30/04/2014	Revisão Nº: 003 Data: 05/12/2016	 Hospital de Clínicas UNICAMP
PROCESSOS DE TRABALHO OU PROTÓCOLOS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			ATB.P7

Tabela 2 – Abordagem inicial do paciente

Exames laboratoriais e de imagem na abordagem inicial	Hemograma completo Uréia, Creatinina e eletrólitos Transaminases e bilirrubina Gasometria arterial com lactato Raio X de tórax Para casos de neutropenia muito grave ($ANC < 100 \text{ cel/mm}^3$) ou na presença de sintomas respiratórios ou a critério médico, realizar CT de tórax de alta resolução e de seios da face.
Investigação etiológica	Hemoculturas <ul style="list-style-type: none"> • Para pacientes com CVC: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hemocultura coletada de cada lúmen do cateter + hemocultura periférica • Para pacientes sem CVC: <ul style="list-style-type: none"> ○ Duas hemoculturas periféricas de sítios diferentes • Para casos de neutropenia muito grave ($ANC < 100 \text{ cel/mm}^3$), ou a critério médico, solicitar hemoculturas para fungo. • Demais culturas pertinentes de acordo com o quadro clínico.

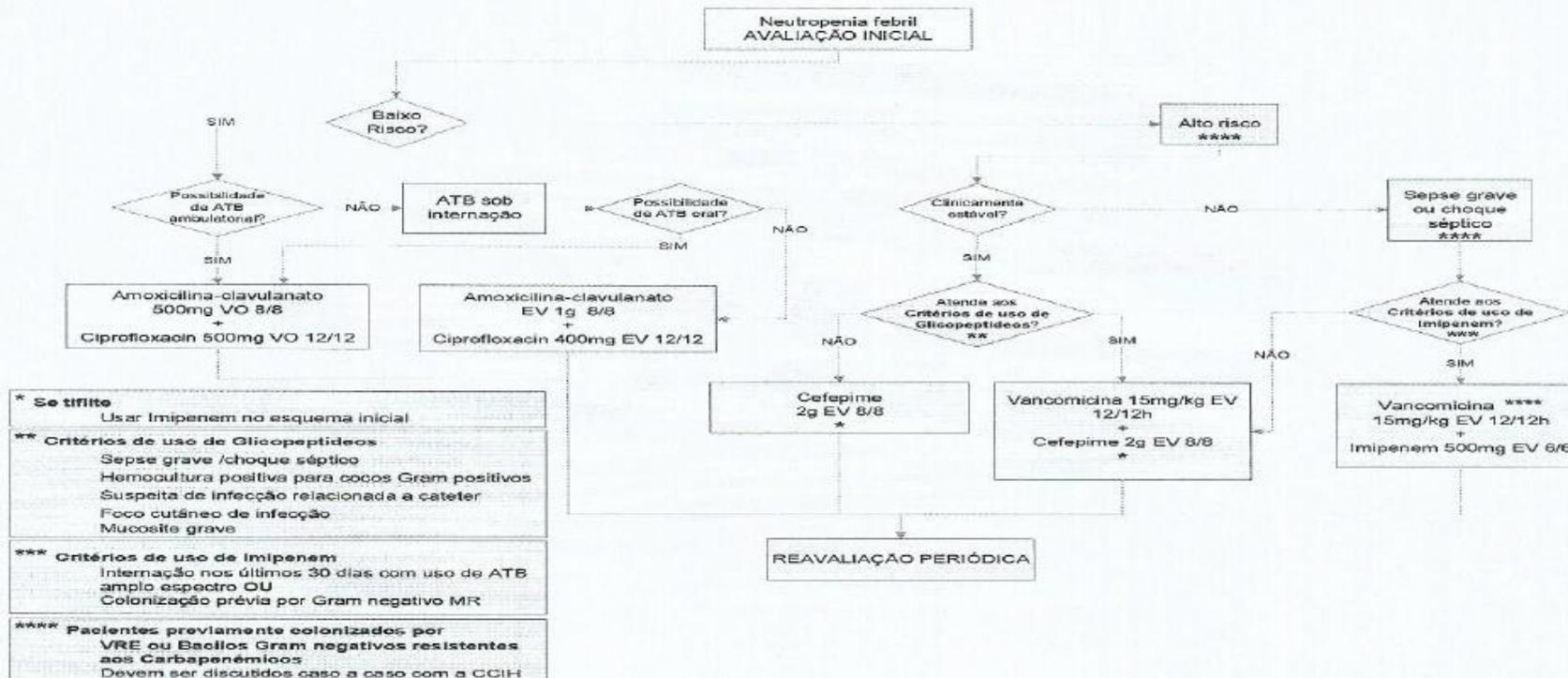
MANEJO INICIAL DA ANTIBIOTICOTERAPIA

A escolha do esquema antimicrobiano inicial, bem como suas reavaliações devem seguir os fluxogramas abaixo.

Grupo responsável pela elaboração: Bruno Kosa L. Duarte, Fernando V. Pericóle de Souza, Marcos Paulo Celilla, Felipe Osório Costa, Vinicius Correa da Conceição, Afonso Celso Vigorito, Maria Luiza Moretti, Luis Gustavo de O. Cardoso, Christian C. Hofling, Luis Felipe Bachur, Mariângela R. Resende, Plínio Trabasso				
Responsável pela CCIH Data: 05/12/2016	Disciplina de Infectologia Data: 05/12/2016	Disciplina de Hematologia Data: 05/12/2016	Responsável pelo TCTH Data: 05/12/2016	Disciplina de Oncologia Data: 05/12/2016
Dr. Luis Gustavo de O. Cardoso	Prof. Dr. Marcelo de C. Ramoa	Profa. Dra. Margaret C. Ozelo	Dr. Afonso Celso Vigorito	Dr. Jose Barreto C. Carvalhara
Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura

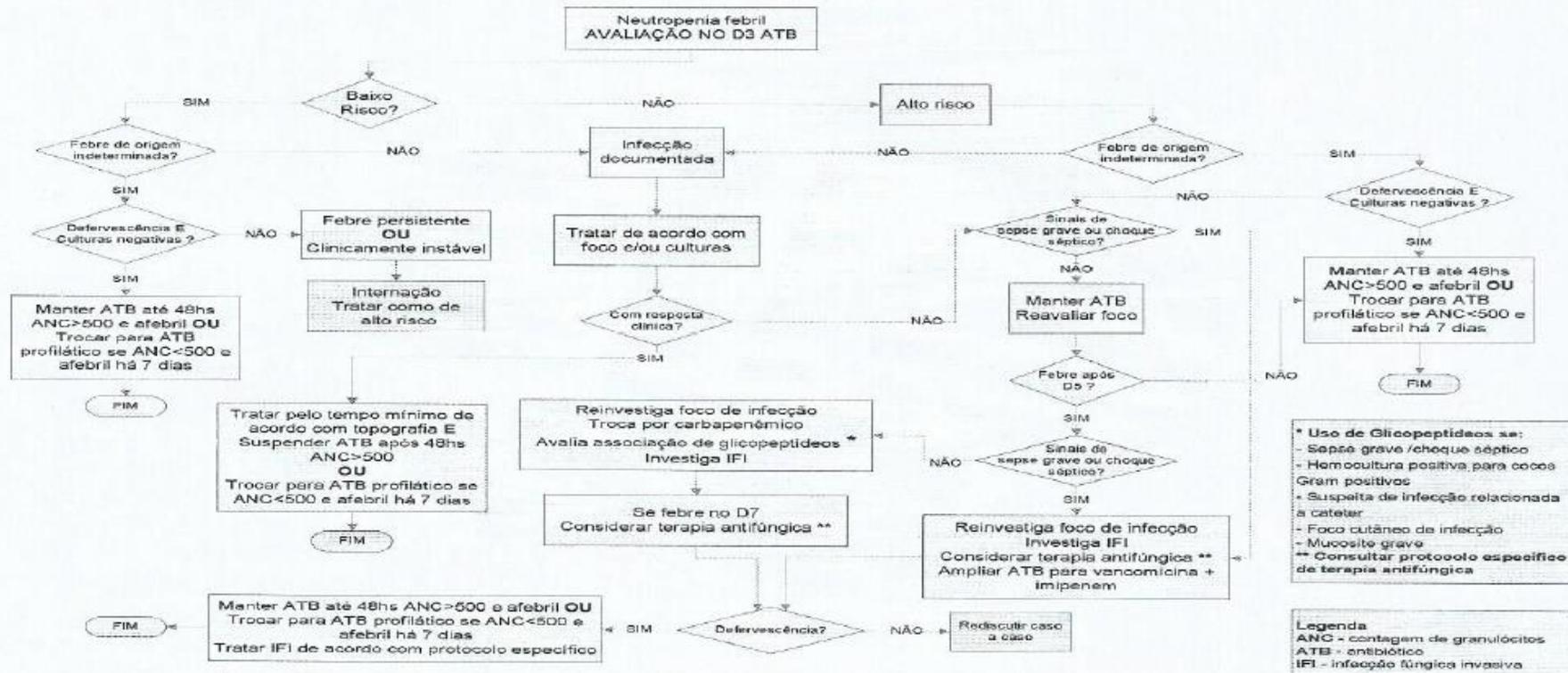
ISBN xxx-xx-xxxxx-xx-x

 UNICAMP	Manual de Processos de Trabalho PROTOCOLOS DE USO DE ANTIMICROBIANO Implantação 30/04/2014	Revisão Nº: 003 Data: 05/12/2016	 Hospital de Clínicas UNICAMP ATB.P7
	PROCESSOS DE TRABALHO OU PROTOCOLOS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA		



Grupo responsável pela elaboração: Bruno Kosa L. Duarte, Fernando V. Pericole de Souza, Marcos Paulo Colella, Felipe Osório Costa, Vinicius Correa da Conceição, Afonso Celso Vigorito, Maria Luiza Moretti, Luis Gustavo de O. Cardoso, Christian C. Holling, Luis Felipe Bachur, Mariângela R. Resende, Plinio Trabasso				
Responsável pela CCIH Data: 05/12/2016	Disciplina de Infectologia Data: 05/12/2016	Disciplina de Hematologia Data: 05/12/2016	Responsável pelo TCTH Data: 05/12/2016	Disciplina de Oncologia Data: 05/12/2016
Dr. Luis Gustavo de O. Cardoso Assinatura	Prof. Dr. Marcelo de C. Ramos Assinatura	Profa. Dra. Margareth C Ozelo Assinatura	Dr. Afonso Celso Vigorito Assinatura	Dr. Jose Barreto C. Carvalheira Assinatura

 UNICAMP	Manual de Processos de Trabalho PROTOCOLOS DE USO DE ANTIMICROBIANO Implantação 30/04/2014	Revisão Nº: 003 Data: 05/12/2016	 Hospital de Clínicas UNICAMP ATB.P7
PROCESSOS DE TRABALHO OU PROTOCOLOS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			



- * Uso de Glicopeptídeos se:**
- Sepse grave /choque séptico
 - Hemocultura positiva para cocos Gram positivos
 - Suspeita de infecção relacionada a cateter
 - Foco cutâneo de infecção
 - Mucosite grave
- ** Consultar protocolo específico de terapia antifúngica**

Legenda
 ANC - contagem de granulócitos
 ATB - antibiótico
 IFI - infecção fúngica invasiva

Grupo responsável pela elaboração:
 Bruno Kosa L. Duarte, Fernando V. Pericole de Souza, Marcos Paulo Colella, Felipe Osório Costa, Vinicius Corrêa da Conceição, Afonso Celso Vigorito, Maria Luiza Moretti, Luis Gustavo de O. Cardoso, Christian C. Hofling, Luis Felipe Bachur, Mariângela R. Resende, Plínio Trabasso

Responsável pela CCIH Data: 05/12/2016	Disciplina de Infectologia Data: 05/12/2016	Disciplina de Hematologia Data: 05/12/2016	Responsável pelo TCTH Data: 05/12/2016	Disciplina de Oncologia Data: 05/12/2016
Dr. Luis Gustavo de O. Cardoso	Prof. Dr. Marcelo de C. Ramos	Profa. Dra. Margareth C Ozelo	Dr. Afonso Celso Vigorito	Dr. Jose Barreto C. Carvalheira
Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura

 UNICAMP	Manual de Processos de Trabalho PROTÓCOLOS DE USO DE ANTIMICROBIANO Implantação 30/04/2014	Revisão Nº: 003 Data: 05/12/2016	 Hospital de Clínicas UNICAMP
PROCESSOS DE TRABALHO OU PROTÓCOLOS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			ATB.P7

INVESTIGAÇÃO DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA

A investigação de infecção fúngica invasiva, durante episódios de neutropenia, deve ocorrer em casos de febre de origem indeterminada com duração superior a 5 dias ou a qualquer momento em caso de sepse grave ou choque séptico, conforme itens abaixo:

- Hemocultura para fungos;
- Tomografia de tórax e seios da face;
- Galactomanana sérica;
- Broncoscopia com lavado broncoalveolar para pesquisa e cultura para fungos, bactérias, micobactérias, celularidade e galactomanana;
- Biopsia de lesões cutâneas para histopatológico e pesquisa e cultura para fungos.

TERAPIA ANTIFÚNGICA EM PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS

Tabela 3 – Terapia antifúngica em pacientes onco-hematológicos

Situação clínica	Droga de escolha	Droga alternativa	Critério de troca
Neutropenia febril prolongada	Anfotericina B	Equinocandina*	Insuficiência renal aguda ou intolerância
Infecção fúngica possível (até culturas ou biomarcadores) sob profilaxia com fluconazol	Anfotericina B	Voriconazol VO	Insuficiência renal aguda ou intolerância
Infecção fúngica possível (até culturas ou biomarcadores) sob profilaxia com voriconazol	Anfotericina B	Anfotericina B lipídica	Insuficiência renal aguda ou intolerância
Infecção fúngica provável (Galactomanana +)	Voriconazol	Anfotericina B ou Equinocandina*	Falência de tratamento com droga de 1ª linha
Aspergilose	Voriconazol	Anfotericina B ou Equinocandina*	Falência de tratamento com droga de 1ª linha
Fusariose	Anfotericina B lipídica		
Candidemia***	Equinocandina*	Anfotericina B	Falência de tratamento com droga de 1ª linha

* Micafungina, anidulafungina ou caspofungina

** TRS: Trato Respiratório Superior e TRI: Trato Respiratório Inferior

*** Se *Candida parapsilosis*, observar concentração inibitória mínima da equinocandina

Grupo responsável pela elaboração: Bruno Kosa L. Duarte, Fernando V. Pericole de Souza, Marcos Paulo Colella, Felipe Osório Costa, Vinícius Correa da Conceição, Afonso Celso Vigorito, Maria Luiza Moretti, Luis Gustavo de O. Cardoso, Christian C. Hofling, Luis Felipe Bachur, Mariângela R. Resende, Plínio Trabasso				
Responsável pela CCIH Data: 05/12/2016	Disciplina de Infectologia Data: 05/12/2016	Disciplina de Hematologia Data: 05/12/2016	Responsável pelo TCTH Data: 05/12/2016	Disciplina de Oncologia Data: 05/12/2016
Dr. Luis Gustavo de O. Cardoso	Prof. Dr. Marcelo de C. Ramos	Profa. Dra. Margareth C. Orzeto	Dr. Afonso Celso Vigorito	Dr. Jose Beneto C. Carnevali
Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura

ISBN xxx-xx-xxxx-xx-x

	<p align="center">Manual de Processos de Trabalho PROTOCOLOS DE USO DE ANTIMICROBIANO Implantação 30/04/2014</p>	<p>Revisão Nº: 003 Data: 05/12/2016</p>	
PROCESSOS DE TRABALHO OU PROTOCOLOS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			ATB.P7

PROFILAXIA DE INFECÇÃO

Profilaxia Antibacteriana

Considerar profilaxia antibacteriana somente em pacientes com neutropenia muito grave (ANC < 100/ mm³) ou equivalente (contagem absoluta de linfócitos abaixo de 700/ mm³ ou de monócitos abaixo de 150/ mm³), com duração mínima de 7 dias. Não se recomenda em neutropenias menos graves e/ou mais curtas.

Droga: Levofloxacina

Dose: 500mg VO 1x/dia

Duração: até neutrófilos > 500/ mm³.

Profilaxia Antifúngica

A profilaxia antifúngica deve ser limitada a pacientes com:

- Leucemia aguda;
- Mielodisplasia;
- Antecedente de infecção fúngica provável ou provada.

Droga: Voriconazol

Dose: 200mg VO 12/12h OU

Droga: Posaconazol

Dose: 200 mg SNE 8/8h

Duração: até neutrófilos > 500/ mm³.

- Receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH);
- Tratamento de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH);
- Expectativa de neutropenia muito grave e prolongada (como descrito na profilaxia antibacteriana).

Droga: Fluconazol

Dose: 6mg/Kg EV/VO 1x/dia

Duração: até neutrófilos > 500/ mm³.

Grupo responsável pela elaboração:				
Bruno Koss L. Duarte, Fernando V. Pericole de Souza, Marcos Paulo Coletta, Felipe Osório Costa, Virícius Correa da Conceição, Afonso Celso Vigorito, Maria Luiza Moretti, Luis Gustavo de O. Cardoso, Christian C. Hoffing, Luis Felipe Bachur, Mariângela R. Resende, Plínio Trabasso				
Responsável pela CCIH	Disciplina de Infectologia	Disciplina de Hematologia	Responsável pelo TCTH	Disciplina de Oncologia
Data: 05/12/2016	Data: 05/12/2016	Data: 05/12/2016	Data: 05/12/2016	Data: 05/12/2016
Dr. Luis Gustavo de O. Cardoso	Prof. Dr. Marcelo de C. Ramos	Profa. Dra. Margareth C. Orzelo	Dr. Afonso Celso Vigorito	Dr. Jose Barreto C. Carvalho
Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura

ISBN xxx-xx-xxxx-xx-x

 UNICAMP	Manual de Processos de Trabalho PROTÓCOLOS DE USO DE ANTIMICROBIANO Implantação 30/04/2014	Revisão Nº. 003	 Hospital de Clínicas U N I C A M P
		Data: 05/12/2016	
PROCESSOS DE TRABALHO OU PROTÓCOLOS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			ATB.P7

Profilaxia para *Pneumocystis jirovecii*

Indicada profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim somente em pacientes com:

- Uso de corticoide em dose equivalente a > 20 mg ao dia de prednisona por 30 dias ou mais;
- Doença do Enxerto contra Hospedeiro (DECH);
- Leucemia linfóide aguda;
- Quimioterapia com análogo de purina (fludarabina, cladribina);
- Transplante autólogo ou alogênico após a pega medular.

Droga: Sulfametoxazol-trimetoprim

Dose: 800/160mg VO 3x/semana

Duração: enquanto persistirem os critérios de indicação.

Profilaxia antiviral

- **Herpes simples / Varicela Zoster**

Indicado uso de aciclovir em:

- TCTH autólogo durante o período de aplasia;
- TCTH alogênico durante aplasia ou em vigência de imunossupressão;
- Tratamento de DECH;
- Leucemias agudas durante a aplasia;
- Uso de bortezomibe;
- Pacientes com antecedente de herpes zoster, durante o tratamento quimioterápico.

Droga: Aciclovir

Dose: 400mg VO 2x/dia

Duração: enquanto persistirem os critérios de indicação.

- **Hepatite B**

Solicitar sorologia para hepatite B em todo paciente a ser submetido à terapia imunossupressora e encaminhar para profilaxia conforme fluxo abaixo.

Grupo responsável pela elaboração: Bruno Kasa L. Duarte, Fernando V. Pericole de Souza, Marcos Paulo Colella, Felipe Osório Costa, Vinícius Correa da Conceição, Afonso Celso Vigorito, Maria Luiza Moretti, Luis Gustavo de O. Cardoso, Christian C. Hoffing, Luis Felipe Bachur, Mariângela R. Resende, Plínio Trabasso				
Responsável pela CCIH Data: 05/12/2016	Disciplina de Infectologia Data: 05/12/2016	Disciplina de Hematologia Data: 05/12/2016	Responsável pelo TCTH Data: 05/12/2016	Disciplina de Oncologia Data: 05/12/2016
Dr. Luis Gustavo de O. Cardoso	Prof. Dr. Marcelo de C. Ramos	Profa. Dra. Margareth C. Orzeo	Dr. Afonso Celso Vigorito	Dr. Jose Barreto C. Carvalheira
Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura	Assinatura

ISBN xxx-xx-xxxx-xx-x