

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DAS
IMAGENS E FÍSICA MÉDICA**

MARCELA MIRANDA CALIANI

**Revisão crítica da utilidade da tomografia computadorizada no
diagnóstico e acompanhamento do tratamento de enterocolite
neutropênica**

Ribeirão Preto

2022

MARCELA MIRANDA CALIANI

Revisão crítica da utilidade da tomografia computadorizada no diagnóstico e acompanhamento do tratamento de enterocolite neutropênica

Versão original

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título em Mestrado Profissionalizante.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem
Orientador: Prof. Dr. Jorge Elias Junior

Ribeirão Preto

2022

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo de Ribeirão Preto / USP

Caliani, Marcela Miranda

Revisão crítica da utilidade da tomografia computadorizada no diagnóstico e acompanhamento do tratamento de enterocolite neutropênica / Marcela Miranda Caliani; orientador: Jorge Elias Junior - Ribeirão Preto, 2022.

41 páginas, 7 ilustrações e 11 tabelas.

Dissertação de mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física Médica. Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem.

- 1) Enterocolite Neutropênica
- 2) Tomografia computadorizada
- 3) Neutropenia febril
- 4) Transplante de medula óssea.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Marcela Miranda Caliani

Título: "Revisão crítica da utilidade da tomografia computadorizada no diagnóstico e acompanhamento do tratamento de enterocolite neutropênica."

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título em Mestrado Profissionalizante.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Dimas e Elaine, pelo exemplo de caráter e perseverança, por não medirem esforços para proporcionar-me a melhor formação possível. São exemplos do que espero um dia conseguir para meus filhos.

A minha irmã Fernanda, que sempre exibiu os melhores exemplos de personalidade e dedicação à profissão.

Ao meu noivo Pedro, que me acompanha desde o início deste projeto, agradeço por todo amor, carinho, admiração e gratidão, tornando esse caminho mais leve, e pelo auxílio na revisão desse texto.

AGRADECIMENTOS

Ao professor doutor Jorge Elias Junior, orientador desta tese, que me acompanhou durante meu ano de formação em radiologia abdominal, exemplo de chefe e profissional, pelos conselhos e dedicação em tornar possível este projeto e minha especialização.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e ao Hospital das Clínicas, o qual tive o prazer de realizar parte da minha formação.

À equipe de funcionários do CCIFM, técnicos, secretários, equipe de enfermagem, residentes e ex-residentes do serviço, por toda a ajuda e colaboração.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

CALIANI, M. M.. "Revisão crítica da utilidade da tomografia computadorizada no diagnóstico e acompanhamento do tratamento de enterocolite neutropênica." 2022. f. Tese (Mestrado profissional). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Introdução: A enterocolite /colite neutropênica (EN) é um distúrbio inflamatório grave do intestino, que ocorre em pacientes neutropênicos (número absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$), geralmente com dor abdominal e febre, e está associada a uma alta mortalidade. O diagnóstico normalmente é feito por achados de tomografia computadorizada (TC) abdominal, de pacientes com sinais ou sintomas de EN. O tratamento consiste na administração de antibióticos intravenosos, com repouso intestinal, sendo a cirurgia reservada para casos de complicações. É fundamental a atuação multidisciplinar, envolvendo clínica, oncologia, cirurgia e radiologia para o adequado manejo desses pacientes. **Objetivos:** realizar revisão dos pacientes com doenças hematológicas, que foram tratados em Hospital Terciário de referência para população estimada em 4 milhões de habitantes, que desenvolveram EN, enfatizando o diagnóstico por TC abdominal e sua utilidade na árvore de decisão para a conduta de seguimento clínico e(ou) indicação cirúrgica.

Método: estudo retrospectivo com revisão dos dados clínicos, laboratoriais e cirúrgicos nos prontuários médicos eletrônicos dos pacientes acompanhados por doenças hematológicas, que tenham realizado exame de TC abdominal por suspeita clínica de EN, tratados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, do período de janeiro/2015 a dezembro/2019.

Resultados: foram incluídos 77 pacientes (37 mulheres, 40 homens) com EN que foram submetidos à TC, sendo que 53 (68,8%) apresentaram alterações sugestivas de EN, incluindo espessamento parietal intestinal em 100% dos casos, pneumatose intestinal em 2 (3,7%) casos e pneumoperitônio em 1 (1,8%) caso. O acometimento segmentar foi o mais frequente (96,3%), assim como o envolvimento de mais de um segmento (56,6%), notando-se predomínio de envolvimento do cólon direito (37,7%).

Conclusões: a TC persiste como método de escolha para a avaliação diagnóstica de EN em pacientes em uso de quimioterapia ou pós-TMO com neutropenia febril. É possível que não seja necessária a avaliação por TC de todos os pacientes com suspeita de EN.

Palavras-chave: colite neutropênica, neutropenia febril, transplante de medula óssea, tomografia computadorizada

ABSTRACT

CALIANI, M. M. Critical review of the usefulness of computed tomography in the diagnosis and follow-up of the treatment of neutropenic enterocolitis” 2022. f. Tese (Mestrado profissional). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Introduction: Enterocolitis/neutropenic colitis (NE) is a severe inflammatory bowel disorder that occurs in neutropenic patients (absolute number of neutrophils $<1000/\text{mm}^3$), usually with abdominal pain and fever, and is associated with high mortality. Diagnosis is usually made by abdominal computed tomography (CT) scan findings of patients with signs or symptoms of EN. Treatment consists of the administration of intravenous antibiotics, with bowel rest, and surgery is reserved for cases of complications. A multidisciplinary approach, involving clinical, oncology, surgery and radiology is essential for the proper management of these patients. Objectives: to review patients with hematological diseases, who were treated in a tertiary referral hospital for an estimated population of 4 million inhabitants, who developed EN, emphasizing the diagnosis by abdominal CT and its usefulness in the decision tree for clinical follow-up conduct. and/or surgical indication.

Method: a retrospective study with a review of clinical, laboratory and surgical data in the electronic medical records of patients followed up for hematological diseases, who underwent abdominal CT examination for clinical suspicion of EN, treated at Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, from January /2015 to December/2019.

Results: 77 patients (37 women, 40 men) with EN who underwent CT were included, with 53 (68.8%) presenting alterations suggestive of EN, including intestinal parietal thickening in 100% of cases, pneumatosis intestinalis in 2 (3.7%) cases and pneumoperitoneum in 1 (1.8%) case. Segmental involvement was the most frequent (96.3%), as well as involvement of more than one segment (56.6%), with a predominance of involvement of the right colon (37.7%).

Conclusions: CT remains the method of choice for the diagnostic evaluation of EN in post-BMT patients with febrile neutropenia. It is possible that CT evaluation of all patients with suspected EN is not necessary.

Keywords: neutropenic colitis, febrile neutropenia, bone marrow transplantation, computed tomography

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

EN	Enterocolite neutropênica
TMO	Transplante de medula óssea
ACR	Colégio Americano de Radiologia, do inglês <i>American College of Radiology</i>
EV	Endovenosa
QID	Quadrante inferior direito
TGI	Trato gastrointestinal
TC	Tomografia computadorizada
US	Ultrassonografia
RM	Ressonância magnética
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
MM	Mieloma Múltiplo
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
Sd	Síndrome
UH	Unidades Hounsfield

SUMÁRIO

ABSTRACT.....	7
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 JUSTIFICATIVA	19
3 OBJETIVOS.....	21
4 MATERIAIS E MÉTODOS	22
5 RESULTADOS	28
6 DISCUSSÃO	34
7 CONCLUSÃO	36
8 REFERÊNCIAS	37
9 ANEXOS.....	40

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, observa-se um aumento no diagnóstico de doenças neoplásicas em todo o mundo, inclusive hematológicas, as quais tem como principais formas de tratamento a quimioterapia e o transplante de medula óssea (TMO), que por sua vez estão relacionados à imunossupressão secundária, a qual pode levar à neutropenia e suas complicações, dentre elas, a enterocolite neutropênica (EN).

Define-se como neutropenia, uma contagem de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$ no sangue periférico (1), sendo que a quimioterapia ou a imunossupressão para realização de TMO constituem suas principais causas.

Apesar dos avanços na prevenção, a EN é uma causa comum de complicação em pacientes adultos e pediátricos neutropênicos, que em seu espectro, varia desde uma inflamação intestinal leve e autolimitada à necrose fulminante e perfuração. A incidência é desconhecida e contraditória, porém estima-se que na faixa adulta, cerca de 6,5% dos pacientes neutropênicos desenvolverão EN (13, 14).

A fisiopatologia da doença ainda permanece obscura e provavelmente multifatorial, com várias teorias existentes, dentre elas, a presença de mucosite induzida pela terapia, promovendo destruição da barreira mucosa, facilitando a invasão e proliferação de bactérias e fungos, que promovem inflamação, hemorragia e edema, seguido por ulceração, necrose transmural, perfuração (4), hemorragia intramural, devido a trombocitopenia grave (15) e também pela incapacidade dos pacientes neutropênicos montarem uma resposta imunológica adequada (1). Os microorganismos que causam a EN são polimicrobianos, e incluem bacilos gram-negativos, cocos gram-positivos, anaeróbios e fungos. Os organismos mais comumente isolados são *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *estreptococos do grupo viridans*, *enterococos*, *Bacteroides spp*, *Clostridium spp* e *Candida spp*. Outros organismos relatados incluem *Clostridium septicum* e *Stenotrophomonas maltophilia*, que se correlacionam com piores desfechos e sepse grave (6).

A sintomatologia mais frequente da EN inclui: 1) febre; 2) dor abdominal, sobretudo no QID do abdome; 3) vômito; 4) diarreia aquosa, podendo ser acompanhada de sangue (4).

Trata-se de uma urgência oncológica, sendo seu diagnóstico precoce essencial para reduzir a morbimortalidade. O retardo no diagnóstico poderá acarretar sérias complicações e até desfechos negativos. Por isso a importância do conhecimento desta doença e dos adequados métodos diagnósticos disponíveis.

Neste estudo, o foco será nos métodos de imagem disponíveis no auxílio do diagnóstico de EN, sendo a tomografia computadorizada (TC) o método de imagem mais utilizado no diagnóstico, acompanhamento e detecção de complicações.

1. Revisão da literatura

1.1 Escores clínico-laboratoriais para a investigação de enterocolite neutropênica:

Os pacientes com doenças onco-hematológicas são de risco aumentado para o desenvolvimento de neutropenia febril, pois além da terapia citotóxica, a própria mielopoiese está prejudicada pela doença de base, reduzindo a capacidade de montar uma resposta inflamatória adequada, cursando com maiores complicações.

Na literatura há presença de escores para prever o risco de complicações em pacientes com NF, sendo uma das principais o Escore Internacional da Associação para Cuidados no Câncer (MASCC), que leva em conta a idade, status clínico do paciente, procedência (ambulatorial ou internado), presença de comorbidades e a doença de base. Nos casos que a somatória atingir mais de 21 pontos, o paciente é considerado de baixo risco, podendo ser tratados através de antibioticoterapia empírica em regime domiciliar (23) (Tabela1).

Tabela 1 - Escore MASCC conforme a Multinacional Association for Supportive Care in Cancer Index.

CARACTERÍSTICAS	PONTUAÇÃO
Sintomas	
- Leves ou ausentes	5
- Moderados	3
Ausência de hipotensão	5
Ausência de DPOC	4
Tumor sólido ou Ausência de infecção fúngica prévia	4
Paciente ambulatorial (<48hs de internação)	3
Ausência de desidratação	3
Idade < 60 anos	2
NOTA: ≥ 21 pontos: baixo risco, < 21 pontos = alto risco	

O trato gastrointestinal está entre os focos que mais frequentemente causam infecções nos indivíduos com NF, dentre elas a EN, que é definida como a afecção abdominal mais comum nestes pacientes (24).

No espectro das manifestações clínicas da EN, as mais comuns são: 1) febre (sendo a medida mais usual a temperatura axilar maior que 37,8°C) (Tamai Y et al., 2010; Dzaar AA et al., 2009; Petrilli AS et al., 2000); 2) dor abdominal, sobretudo no QID do abdome; 3) vômito; 4) diarreia aquosa, podendo ser acompanhada de sangue (4). Outras manifestações podem ser encontradas como: distensão abdominal, náuseas, anorexia (12) e raramente podem cursar com ascite (16) ou íleo adinâmico (15).

No espectro laboratorial, uma contagem de neutrófilos <1000/mm³ no sangue periférico é característica de neutropenia.

Segundo Gorschluter et al, os critério diagnósticos de EN são: (1) neutropenia, (2) espessamento da parede intestinal maior que 4 mm (corte transversal) em mais de 30 mm de comprimento em qualquer segmento intestinal avaliado por ultrassonografia (US) ou TC, (3) febre >38,1°C e (4) dor abdominal (19).

Sachak T, el al, propõe um novo critério, com presença de critérios maiores e menores, sendo que sua confirmação seria com a presença dos critérios maiores, porém nos casos de pacientes não submetidos a análise histológica, estes são rotulados como “suspeito para EN” (3) (Tabela 1):

Tabela 2 – Critérios diagnósticos propostos para EN, segundo Sachak T, et al:

Critério de Diagnóstico propostos para EN:
Critérios maiores:
Histopatologia compatível;
Neutropenia pelo menos limítrofe;
Sintomas gastrointestinais;
Imunossupressão;
Exclusão de outras etiologias de causas tratáveis.
Critérios menores:
Febre > 38,1°C
Espessamento da parede intestinal > 4mm em > 30mm
Estudos microbiológicos positivos

O local mais acometido da doença é o ceco e região íleo-cecal, porém outros locais também são frequentemente acometidos.

1.2 Uso apropriado dos métodos de imagem

O paciente com neutropenia febril se constitui em um desafio diagnóstico, pois os sintomas podem ser mascarados, e o diagnóstico feito somente tardiamente, o que aumenta a taxa de mortalidade. Devido a sintomatologia da EN ser relativamente inespecífica e, portanto, ocorrer em outras doenças (incluindo nos diagnósticos diferenciais: apendicite aguda, colite isquêmica, colite pseudomembranosa, doença inflamatória intestinal e outras colites infecciosas), seu diagnóstico é confirmado após exclusão de outras lesões de etiologia gastrointestinal.

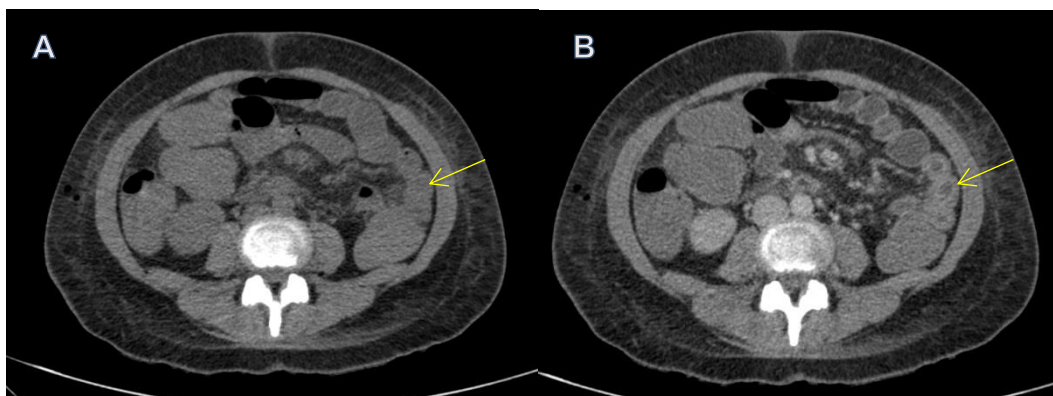
O padrão ouro no diagnóstico da EN é o estudo histopatológico, porém, não é útil para a tomada de decisão clínica (13), além de que, o estudo colonoscópico é contraindicado nestes pacientes, pelo risco de perfuração, sangramento e complicações infecciosas (1).

Sendo assim, os principais meios diagnósticos utilizados, são os métodos de imagem menos invasivos e com boa definição das estruturas abdominais, dentre eles a TC e a US, (1) sendo a TC o exame recomendável como primeira escolha nesta suspeita.

O uso do contraste EV é extremamente útil na avaliação do paciente neutropênico com dor abdominal, pois aumenta a acurácia diagnóstica através da melhor avaliação de processos infecciosos e inflamatórios do intestino

delgado e cólon, visualizando complicações como presença de abscessos ou perfurações, além de melhor delimitação da mucosa espessa (Figura 1).

Figura 1 – Corte axial de TC de abdome antes (A) e após (B) injeção EV de contraste, mostram o aumento da sensibilidade e acurácia para a avaliação do espessamento parietal de alças intestinais (setas), auxiliando no diagnóstico de EN.



Fonte: Própria da autora.

O tratamento da EN é mais comumente conservador, não cirúrgico, devendo ser instituído o mais precocemente possível, o que subentende a necessidade de um diagnóstico precoce e preciso através da TC, evitando em muitos casos uma cirurgia desnecessária. (American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® Acute Nonlocalized Abdominal Pain).

O ACR periodicamente publica revisões dos critérios de adequação (*appropriateness criteria*) para utilização dos métodos de imagem na suspeita de dor abdominal e febre, e dor abdominal no QID para adultos, como nos consensos datados de 2018 e 2022, respectivamente. No caso da descrição dos critérios de adequação (*appropriateness criteria*) para adultos desta versão, foram definidos os cenários a seguir (Tabelas 3 e 4):

Tabela 3 – Cenário adulto 1: Dor abdominal aguda. Paciente neutropênico. Exame de imagem inicial.

Exame	Categoria de adequação	Dose relativa de radiação
TC abdome e pelve com contraste EV	Geralmente apropriado	▲▲▲▲▲
TC abdome e pelve sem contraste EV	Pode ser apropriado	▲▲▲▲▲
RM abdome e pelve sem contraste EV	Pode ser apropriado	0
US abdome	Pode ser apropriado	0
RM abdome e pelve antes e após contraste EV	Pode ser apropriado	0
TC abdome e pelve antes e após contraste EV	Pode ser apropriado	▲▲▲▲▲▲▲
FDG PET/CT da base do crânio até o meio da coxa	Geralmente não apropriado	▲▲▲▲▲▲▲
Cintilografia com leucócitos marcados	Geralmente não apropriado	▲▲▲▲▲▲▲
Radiografia de abdome	Geralmente não apropriado	▲▲▲▲
Medicina nuclear	Geralmente não apropriado	▲▲▲▲
Enema com fluoroscopia	Geralmente não apropriado	▲▲▲▲▲
Fluoroscopia do TGI superior com acompanhamento do intestino delgado	Geralmente não apropriado	▲▲▲▲▲

Fonte: American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria®. Acute Nonlocalized Abdominal Pain. Acesso em 16 de maio de 2022. <https://acsearch.acr.org/list>

Tabela 4 – Cenário adulto 1: Dor no QID. Exame de imagem inicial.

Exame	Categoria de adequação	Dose relativa de radiação
TC abdome e pelve com contraste EV	Geralmente apropriado	▲▲▲▲
US abdome	Pode ser apropriado	▲▲▲▲
US pelve	Pode ser apropriado	0
RM abdome e pelve antes e após contraste EV	Pode ser apropriado	0
RM abdome e pelve sem contraste EV	Pode ser apropriado	0
TC abdome e pelve sem contraste EV	Pode ser apropriado	0
Radiografia de abdome	Geralmente não apropriado	▲▲▲▲▲▲
Enema com fluoroscopia	Geralmente não apropriado	▲▲▲
TC abdome e pelve antes e após contraste EV	Geralmente não apropriado	▲▲▲▲▲
Cintilografia com leucócitos marcados	Geralmente não apropriado	▲▲▲▲▲▲

Fonte: American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria®. Right Lower Quadrant. Acesso em 16 de maio de 2022. <https://acsearch.acr.org/list>

1.3 Tratamento e Prognóstico

O tratamento conservador inicial é constituído de antibioticoterapia de amplo espectro, repouso intestinal e nutrição parenteral. Pode ser considerado ainda a instituição de terapia antifúngica, apesar de não ser indicado rotineiramente. Outros fatores a serem corrigidos são presença de trombocitopenia ou outras anormalidades da coagulação, sobretudo em pacientes elegíveis para o procedimento cirúrgico, pois nos casos mais graves, a cirurgia poderá ser necessária (13). Há relatos na literatura que mesmo em casos de pneumatose intestinal, os pacientes se recuperaram bem com o tratamento conservador (3). Porém Vergara-Fernandez O, et al, demonstraram que pacientes submetidos a cirurgia de emergência por complicações da EN, desenvolveram falências orgânicas mais graves, necessitando muitas vezes de cuidados de terapia intensiva. Sendo assim concluem que muitas vezes em casos graves, a cirurgia precoce antes do agravamento do quadro deve ser realizada.

A cirurgia consiste em laparotomia exploradora para ressecção do segmento envolvido, seguido de anastomose e/ou criação de uma ostomia. Em casos graves, a anastomose primária não deve é recomendada (13).

2 JUSTIFICATIVA

Após as considerações apresentadas na introdução e na revisão de literatura quanto aos critérios clínico-laboratoriais, às diretrizes disponíveis e aos métodos de imagem utilizados na avaliação diagnóstica de EN, fica evidente que se trata de uma situação clínica grave, a qual necessita de diagnóstico correto e precoce, com tratamento adequado, e assim poucos casos evoluem para complicações e desfechos negativos. Por outro lado, também fica evidente que existem casos mais complexos, com maior dificuldade diagnóstica e, portanto, maior risco de complicações e óbitos.

Considerando a potencial gravidade dos casos, incluindo a evolução para falência múltipla de órgãos, os pacientes com neutropenia febril são frequentemente submetidos a grande número de exames de imagem, principalmente do segmento cefálico, do tórax e do abdômen. Porém, devido à complexidade dos tratamentos relacionados à TMO e à variabilidade das doenças de base, não existem protocolos ou diretrizes bem estabelecidos para a indicação da avaliação por imagem nestes pacientes. Deste modo, a justificativa deste trabalho é apresentar levantamento da utilização da TC na pesquisa diagnóstica de EN em pacientes submetidos a quimioterapia ou pós-TMO com neutropenia febril em serviço terciário de referência, a fim de subsidiar discussão quanto à utilidade deste método no contexto específico.

3 OBJETIVOS

3.1 Principal:

Revisar e comparar os principais achados encontrados nos exames de TC abdominal dos pacientes acompanhados por doenças e neoplasias hematológicas, com suspeita de enterocolite/colite neutropênica, correlacionando com os achados clínicos, gravidade, tratamento proposto (conservador / cirúrgico) e sobrevida dos pacientes

3.2 Secundários:

1. Realizar uma revisão anatômica do aparelho intestinal correlacionando com exames de imagem, e suas principais alterações na EN;
 2. Comparar as fases da TC com e sem contraste endovenoso para verificar os benefícios da injeção EV do meio de contraste iodado na EN.
-

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (documento em anexo). Por se tratar de estudo retrospectivo baseado em exames já realizados pelos pacientes, foi concedida a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2 Levantamento de casos

Foi realizado estudo retrospectivo com revisão dos dados clínicos, laboratoriais e cirúrgicos nos prontuários médicos eletrônicos dos pacientes acompanhados por doenças e neoplasias hematológicas, que tenham realizado exame de TC abdominal na suspeita clínica de enterocolite/colite neutropênica, tratados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, do período de janeiro/2015 a dezembro/2019. Inicialmente, pelo prontuário eletrônico da instituição, foram selecionados todos os atendimentos de dor abdominal que incluíam os seguintes códigos de cadastro internacional de doenças (CID-10):

K52 Outras gastroenterites e colites não-infecciosas.

K52.1 Gastroenterite e colite não-infecciosas, não especificadas

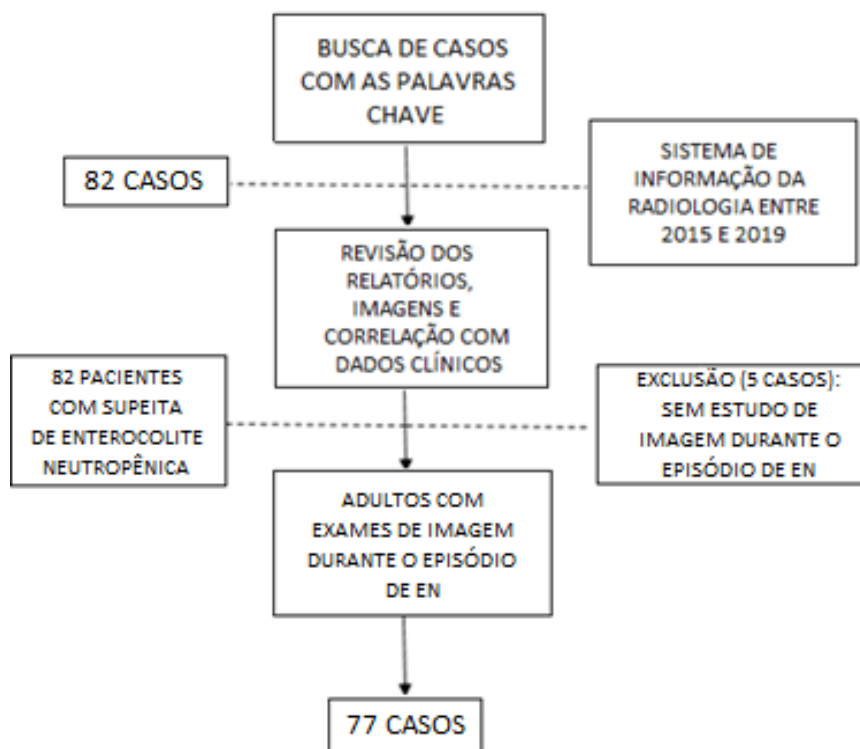
K52.8 Outras gastroenterites e colites especificadas, não-infecciosas

K52.9 Gastroenterite e colite não-infecciosas, não especificadas

Foram utilizados os termos “colite”, “enterocolite”, “colite neutropênica” e “enterocolite neutropênica” nos sistemas de informação hospitalar (HIS) e radiológica (RIS) realizadas neste período.

Pacientes com idade acima de 18 anos completos foram considerados como população adulta.

Figura 2 – Fluxograma da formação da casuística do estudo



4.3 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes acompanhados por doenças e neoplasias hematológicas, que tenham realizado exame de TC abdominal durante a suspeita clínica de EN.

4.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes acompanhados por doenças e neoplasias hematológicas, com suspeita clínica de EN, que não realizaram exame de TC
- Casos com exames de imagem sem laudo radiológico.
- Casos nos quais não se chegou a um resultado definitivo quanto ao diagnóstico de EN,

4.5 Dados clínicos

Dados clínicos e laboratoriais foram obtidos através do sistema de prontuário eletrônico do paciente. Foram anotados o sexo, a data de nascimento, a idade, a suspeita clínica, a história do evento suspeito para EN, cirurgias realizadas, os resultados histopatológicos, os desfechos clínicos e eventuais dados considerados como relevantes ao estudo.

4.6 Exames de TC

Os exames foram realizados nos equipamentos: TC multislice da marca Toshiba, modelo Aquilion PRIME 80, de 160 canais ou aparelho de TC convencional, multislice, de 16 canais (Siemens, Erlangen, Alemanha), modelo Somaton Sensation, seguindo protocolo do serviço, onde os exames de TC de abdômen pediátricos são realizados em fase única após 60 segundos a injeção EV de contraste iodado (1-1,5 mg de iodo/Kg de peso), enquanto os exames de TC de abdômen em adultos são realizados com protocolo bifásico, com fases antes e após 60 segundos a injeção EV de contraste iodado, 1 a 2 ml/kg, velocidade de injeção de 2 a 3 ml/s. Outros parâmetros da aquisição são: espessura de corte ≤ 2 mm, intervalo de reconstrução ≤ 1 mm, kVp de 120 mAs, referência de 150-200, rotação do gantry de 0,3 a 0,7 s. As aquisições volumétricas são reconstruídas com filtro mole nos planos sagital e coronal. As imagens são transferidas para um servidor de armazenamento e distribuição de imagens e analisadas em estação de trabalho dedicada.

4.8 Avaliação das imagens de TC

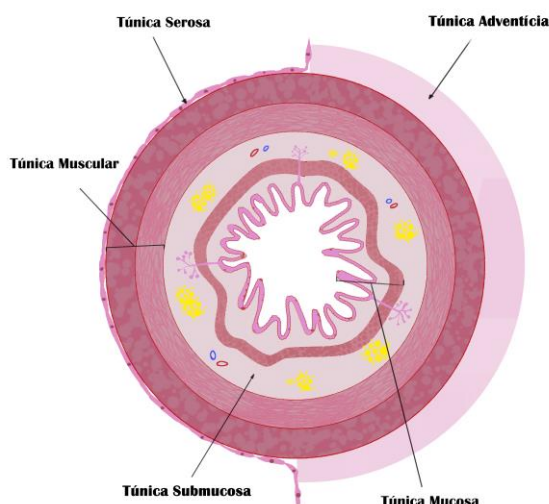
Na rotina de avaliação das imagens na instituição, as imagens são transferidas para um servidor de armazenamento e distribuição de imagens e analisadas em estação dedicada baseado em sistema operacional MacOs.

Os exames de TC dos pacientes são avaliados de forma independente por dois radiologistas: inicialmente por um residente em treinamento do segundo ou terceiro ano de programa credenciado; e posteriormente revisado e liberado por um radiologista especialista em urgências ou imagem abdominal.

Por se tratar de levantamento retrospectivo de laudos oficiais, a avaliação das imagens de TC foi feita durante a investigação clínica, de forma cega para resultados histopatológicos e para os diagnósticos finais dos pacientes.

Para entendermos sobre a patologia da EN, devemos ter conhecimento da normalidade. A parede intestinal é composta por 3 camadas principais: mucosa, submucosa e muscular, sendo a espessura normal da parede intestinal em adultos, é de 1,0 a 2,0mm quando o lúmen está distendido, podendo ser quase imperceptível nesses casos, e atingindo 3,0mm nos casos de baixa distensão (Figura 3).

Figura 3 – Ilustração demonstrando no corte axial, as principais camadas intestinais.

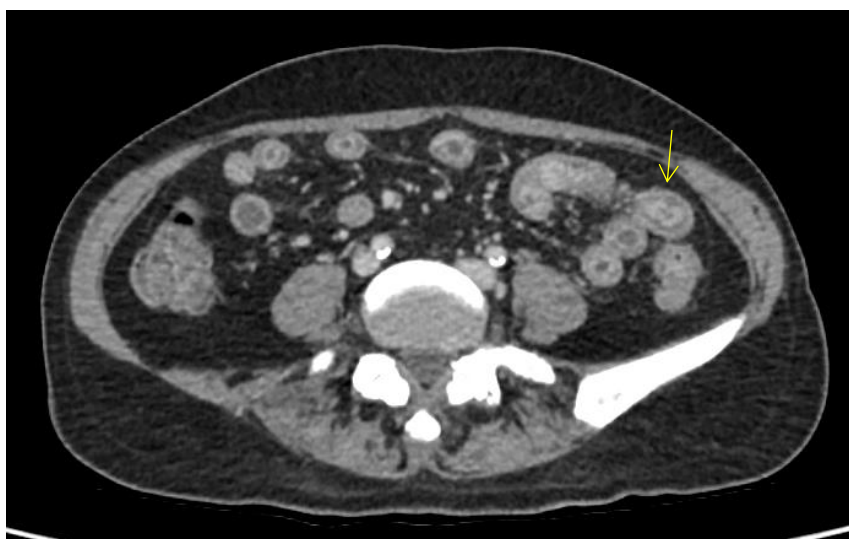


Quanto ao diâmetro, o ceco normalmente tem o maior calibre, pode atingir até 9,0cm, o transversal cerca de 6,0cm e o descendente e sigmoide possuem menor calibre. O calibre do reto pode ter uma grande variação (17). Nos casos de alterações oclusivas / suboclusivas, este diâmetro tende a aumentar além da normalidade, alertando para alterações patológicas.

Portanto, os critérios diagnósticos utilizados para EN na TC são: espessura maior que 3,0 mm da parede intestinal, presença de edema submucoso, realce da mucosa (sinal do alvo), ingurgitamento dos vasos retos (sinal do pente) (18), distensão luminal (1) e sinais de gravidade como a presença de pneumatose intestinal (Figura 4).

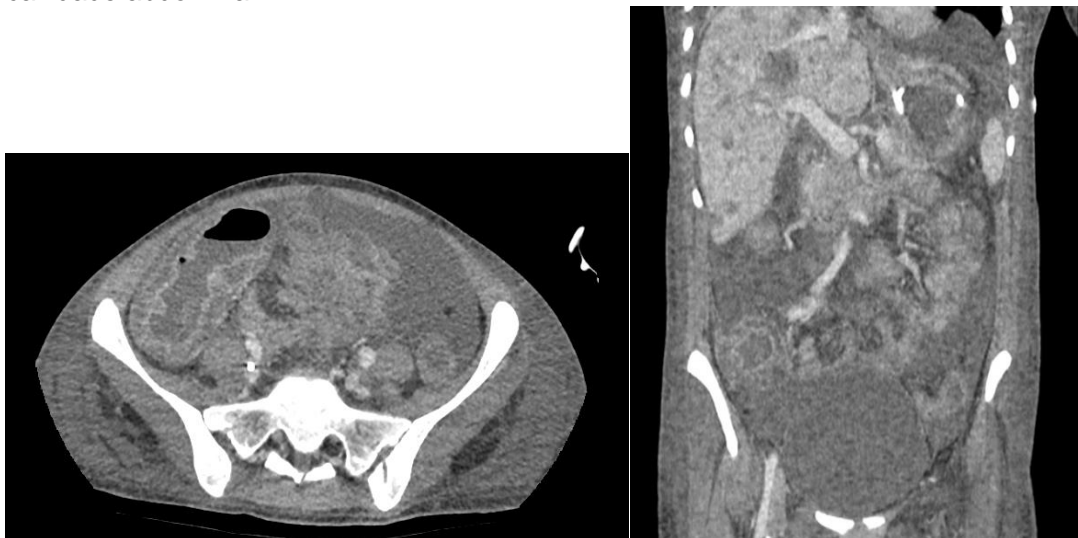
A região mais comumente acometida na EN é a região cecal, explicado por sua grande capacidade de distensão e sua vascularização reduzida se comparado ao restante do cólon, seguida do íleo e cólon ascendente, porém, qualquer porção do intestino delgado ou cólon pode ser acometido (16), e até mesmo de forma difusa (13).

Figura 4 – Achados diagnósticos de EN na TC. Corte axial de TC de abdome após injeção EV de contraste, mostram espessamento parietal de alças jejunais e ileais (maior que 3,0mm), edema submucoso, com realce da mucosa (sinal do alvo – seta) com aumento da vascularização mesentérica adjacente.



Fonte: própria da autora

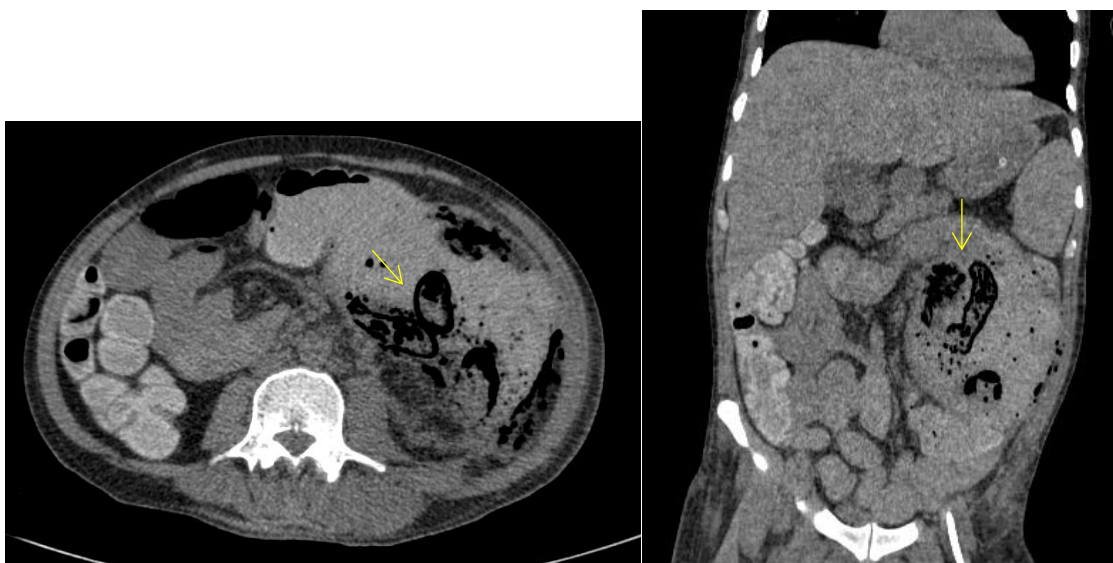
Figura 5 – Achados diagnósticos de EN na TC. Corte axial e reconstrução coronal de TC após a injeção EV de contraste mostram importante espessamento parietal do ceco (maior que 3,0mm), edema submucoso, com realce da mucosa, e presença de líquido livre na cavidade abdominal.



Fonte: própria da autora.

Achados como pneumatose intestinal, ascite, perfurações e espessamento da parede intestinal > 10,0mm, refletem um pior prognóstico, sendo cruciais para a mudança de decisão terapêutica, sendo nestes casos, preferível a abordagem cirúrgica (15) (Figura 6).

Figura 6 – Achados diagnósticos de EN na TC. Corte axial e reconstrução coronal de TC após a injeção EV de contraste mostram presença de gás na parede de alça jejunal (pneumatose intestinal - seta), sinal de complicação da doença.



Fonte: própria do autor.

4.9 Análise estatística

Foi utilizada estatística descritiva com variáveis categóricas expressas em porcentagem e as variáveis quantitativas em média e desvio padrão, como medidas de tendência central, conforme apropriado. Foram realizadas avaliações de sensibilidade e especificidade dos diferentes métodos de imagem em relação ao diagnóstico clínico final.

Todos os dados foram organizados e analisados em computador pessoal, utilizando programa de planilhas eletrônicas Excel 2019 (Microsoft, Redmond, Washington, Estados Unidos da América).

5 RESULTADOS

5.1 Dados epidemiológicos:

No período de janeiro/2015 a dezembro/2019 foram atendidos 82 pacientes em tratamento por doenças hematológicas, com mais e 18 anos, neutropênicos e com suspeita clínica de EN. Excluiu-se 5 pacientes que não contemplaram os critérios do estudo: não realizaram exames de imagem durante a suspeita clínica de EN, resultando em uma amostra populacional total de 77 pacientes.

As doenças hematológicas que mais encontramos nestes grupos foram LMA, Linfomas e MM, seguido de LLA, diversos tipos de anemia, síndrome mielodisplásica e LMC (Tabela 5).

Tabela 5 – Principais doenças hematológicas no grupo de pacientes com suspeita clínica de EN que realizaram estudo de TC.

	TC ALTERADA	TC NORMAL
DOENÇA		
LMA	22 (41,5%)	10 (41,6%)
Linfomas	13 (24,5%)	3 (12,5%)
MM	6 (11,3%)	9 (37,5%)
LLA	4 (7,5%)	1 (4,1%)
Anemias	2 (3,7%)	1 (4,1%)
Sd. Mielodisplásica	2 (3,7%)	-
LMC	1 (1,8%)	-
Outros	3 (3,7%)	-

Dos 77 pacientes, 53 (68,8%) apresentaram alterações sugestivas de EN nos exames de TC (TC alterada), e 24 (31,2%) tiveram estudo tomográfico sem alterações (TC normal) (Tabela 6).

Dos pacientes com imagem sugestiva de EN, 26 (49%) são do sexo feminino e 27 (51%) do sexo masculino, com idade média de $44,2 \pm 15,5$ anos (variando entre 18 e 66 anos). Considerando os pacientes que apresentaram alteração tomográfica compatível com enterocolite, o tempo médio entre o início dos sintomas e a realização do exame foi de $21,1 \pm 41,1$ dias, variando entre 1 a 120 dias (Tabela 6).

Dos pacientes com imagem não sugestiva de EN, 11 (45,8%) são do sexo feminino e 13 (54,1%) do sexo masculino, com idade média de $49,3 \pm 14,5$ anos, variando entre 21 e 72 anos.

Tabela 6 – Comparação entre todos os pacientes com suspeita clínica de EN, e com exames de imagem por sexo.

Sexo	Feminino (%)	Masculino (%)	Total
Com imagem sugestivo de EN	26 (49,0%)	27(51,0%)	53
Com imagem não sugestivo de EN	11 (45,8%)	13 (54,1%)	24
Total	37 (48,0%)	40 (52%)	77

Os sintomas mais frequentemente apresentados no grupo de pacientes com TC alterada são em ordem crescente: diarreia, dor abdominal, febre, distensão abdominal, vômitos, náusea e ascite, já nos pacientes com TC normal são dor abdominal, diarreia, febre, distensão abdominal, sendo que em 2 casos (8,3%), apresentaram febre exclusivamente, sem nenhum sintoma abdominal. Em 47 (88,6%) pacientes houve apenas um episódio de colite, em 5 (9,4%) pacientes houve 2 episódios e em 1 (1,8%) paciente houve 5 episódios de colite (Tabela 7).

Tabela 7 – Principais sintomas relatados pelos pacientes que realizam TC, com suspeita clínica de EN.

SINTOMAS	TC ALTERADA	TC NORMAL
Febre	32 (60,3%)	8 (33,3%)
Diarreia	43 (81,1%)	11 (45,8%)
Dor abdominal	35 (66,6%)	13 (54,1%)
Distensão Abdominal	4 (7,5%)	2 (8,3%)
Vômitos	2 (3,7%)	-
Ascite	1 (1,8%)	-
Náuseas	1 (1,8%)	-
Assintomático	-	2 (8,3%)

5.1 Dados tomográficos:

Dos casos com TCs sugestivas de EN, 46 (86,7%) exames foram realizados com protocolo bifásico, ou seja, com fases antes e após a injeção endovenosa (EV) do meio de contraste, 5 (9,4%) com fase única após injeção EV do meio de contraste, e 2 (3,7%) somente sem injeção de contraste.

Todos os casos avaliados tiveram como achado o espessamento parietal do intestino de $0,94 \pm 0,27$ cm, variando entre 0,5 e 2,4 cm (Tabela 8). Foi encontrado ainda presença de pneumatose intestinal em 2 casos (3,7%),

perfuração intestinal em 1 caso (1,8%), ascite em 1 caso (1,8%) e hematoma parietal em um caso (1,8%) (Figura 7).

Tabela 8 – Comparação da espessura parietal do segmento acometido pela EN nos exames de TC:

Espessura	Número	%
≤ 5,0mm	2	3,7%
5,0 – 10,0mm	34	64,1%
≥ 10,0mm	17	32,0%

Figura 7 – Achados diagnósticos de EN na TC. Corte axial de TC sem a injeção EV de contraste mostram acentuado espessamento parietal do jejuno (2,1cm), associado a hiperdensidade espontânea, sugerindo hematoma parietal.



Fonte: própria da autora.

Na avaliação do realce parietal, notamos que a medida na fase sem contraste, variou de 4 a 57UH, média de 20UH, sendo que o estudo com o maior valor (57UH) correspondia ao achado de hematoma parietal de jejuno. Na fase pós contraste os valores variaram de 20 a 77UH (média 45UH). Sendo assim, o incremento mensurável do realce da fase sem contraste para a fase pós contraste foi em média 24UH, variando entre 11 a 50UH.

Quanto ao acometimento longitudinal das alças, neste estudo, o tipo segmentar foi o mais encontrado (Tabela 9), sendo mais frequente o acometimento do cólon direito, intestino delgado e ceco, seguido do

acometimento do reto, cólon esquerdo e sigmoide. Foram observados ainda dois casos com acometimento difuso das alças intestinais (Tabela 10).

Tabela 9 – Comparação da distribuição do acometimento intestinal pela EN nos exames de TC:

Segmento	Número	%
Difuso	2	3,7%
Segmentar	51	96,3%
Apenas um segmento	23	43,4%
Mais de um segmento	30	56,6%

Tabela 10 – Comparação dos segmentos acometidos pela EN nos exames de TC:

Segmento	Nº	%
Intestino Delgado	18	33,9%
Ceco	16	30,1%
Cólon Direito	20	37,7%
Cólon Esquerdo	8	15,0%
Cólon Sigmóide	5	9,4%
Reto	10	18,8%

Linfonodomegalias foram encontradas em 18 (33,9%) casos, sendo que em 17 (94,4%) eram de aspecto reacional ao processo inflamatório / infeccioso (EN), e em 1 (5,6%) caso de aspecto relacionado a doença de base (Linfoma). Nos outros 35 (66,0%) casos, não havia sinais de linfonodomegalias. Em contrapartida, nos exames sem alterações sugestivas de EN, encontrou-se apenas 1 (4,2%) caso com linfonodomegalias, porém de aspecto relacionado a doença de base, não sendo encontradas nos outros 23 (95,8%) casos.

Dos 53 pacientes com TC alteradas, 51 (96,2%) seguiram com tratamento conservador, e em apenas 2 (3,7%) casos foram necessários o tratamento cirúrgico, sendo um devido presença de pneumatose intestinal, para o qual foi realizada enterectomia do segmento jejunal afetado e em outro devido presença de pneumatose e perfuração, para o qual foi realizada colectomia esquerda e enterectomia do segmento jejunal afetado.

Os 2 casos cirúrgicos eram do sexo feminino, com idades de 61 e 36 anos, respectivamente, com sintomas de dor abdominal e diarreia, sendo que o segundo caso apresentava ainda febre e distensão abdominal. Em ambos a espessura parietal do segmento acometido era de 0,8cm, com variação do realce de 31 e 36UH respectivamente, sendo a linfonodomegalia encontrada

apenas no primeiro caso. O tempo entre o início dos sintomas e a cirurgia foi de 18 dias no primeiro caso e de um dia no segundo caso. No primeiro caso se tratava do segundo episódio de colite e no segundo caso do primeiro episódio de colite. Nenhum dos 2 casos cirúrgicos foram a óbito pela EN, e sim por complicações da doença de base.

Dos 53 pacientes com TC alterada, 25 (47,2%) permanecem vivos e 28 (52,8%) foram à óbito, com intervalo entre o óbito e o último diagnóstico de colite variando entre 0 a 1200 dias desde, com média de 196 dias.

Notamos ainda que dos 28 óbitos, 6 (21,4%) foram diretamente causados por choque séptico de origem abdominal, devido a presença de EN. Todos com LMA de doença de base hematológica, com idade média de $49,5 \pm 12,1$ anos (variando entre 31 e 65 anos). Os sintomas mais frequentes foram febre, diarreia e dor abdominal. Todos realizaram estudo tomográfico trifásico, notando-se predomínio de mais de um segmento acometido, com espessura média da parede acometida de $0,91 \pm 0,23$ cm (variando de 0,7 a 1,2cm), realce parietal médio de $28 \pm 10,2$ UH (variando entre 12 a 44UH), e metade dos casos (50%) apresentaram linfonodomegalias reacionais (Tabela 11).

Tabela 11 – Dados tomográficos encontrados nos pacientes com óbito diretamente relacionado a EN:

DADOS	N	%
SINTOMAS		
Febre	5	(83,3%)
Dor abdominal	4	(66,6%)
Diarreia	5	(83,3%)
Vômitos	1	(16,6%)
Distensão	1	(16,6%)
LINFONODOS		
Presentes	3	(50%)
Ausentes	3	(50%)
ACOMETIMENTO		
Difuso	1	(16,6%)
Apenas um segmento	1	(16,6%)
Mais de um segmento	4	(66,6%)
ESPESSURA PARIETAL DO SEGMENTO		
≤ 5,0mm	0	
> 5,0 e < 10,0mm	4	(66,6%)
≥ 10,0mm	2	(33,3%)
REALCE DO SEGMENTO		
≤ 10 UH	0	
> 10 e 20 UH	2	(33,3%)
≥ 20 UH	4	(66,6%)

Dos 24 pacientes com TC sem alterações sugestivas de EN (normais), 13 (54,1%) foram a óbito.

6 DISCUSSÃO

A EN é uma das afecções mais graves no acompanhamento de pacientes neutropênicos, e por muitas vezes, pode constituir um diagnóstico desafiador. O presente trabalho apresenta detalhamento da utilização da TC neste contexto, em uma amostra de 77 pacientes com suspeita de EN, atendidos no período de 5 anos, em serviço terciário de referência, dos quais 53, obtiveram avaliação clínica-radiológica positiva, permitindo análise quanto a alguns aspectos da adequação dos recursos de imagem para esta investigação diagnóstica.

Quando presentes, as alterações tomográficas da EN permitem diagnóstico preciso, em correlação com dados clínicos e laboratoriais. No entanto, considerando a gravidade das doenças de base, associadas à complexidade do tratamento por TMO, incluindo os tratamentos quimioterápico e imunossupressor, a morbimortalidade destes pacientes é ainda relativamente alta. Neste contexto, o significado do diagnóstico por imagem no manejo da EN não foi bem estudado, principalmente quanto ao seu papel na alteração de conduta conforme seus achados (Sachak et al, 2015). Isto pode ser verificado pelo fato de que 22 (78,5%) óbitos que ocorreram nos pacientes que foram submetidos à TC e que apresentaram alterações sugestivas de EN neste trabalho não estavam relacionados diretamente à EN e suas complicações, mas a conjunto de complicações envolvendo outros órgãos.

É muito provável que muitos exames de TC abdominal sejam realizados desnecessariamente na investigação diagnóstica de neutropenia febril em pacientes pós-TMO, considerando o quadro clínico e a evolução. No presente estudo, somente 2 pacientes foram submetidos à cirurgia devido a achados de complicações abdominais graves secundárias à EN (pneumatose intestinal com ou sem perfuração de alça), indicando que o tratamento conservador é o mais realizado na rotina clínica. Por outro lado, também é sabido que aproximadamente 50% das mortes ocorrem por comprometimento pulmonar, principalmente relacionado a bronquiolites, pneumonias e fibrose intersticial (Gazourian et al, 2017), ou seja, não relacionados à complicações abdominais.

Os principais achados tomográficos de EN encontrados neste levantamento, incluindo espessamento parietal, segmentar ou difuso, com aumento do realce pós-contraste, com distribuição variável longitudinalmente nos intestinos, são semelhantes àqueles descritos em vários estudos publicados na literatura (Schmit et al, 2008; Sachak et al, 2015; Kirkpatrick & Greenberg, 2003; Vogel et al, 2010). De todo modo, o contexto clínico e laboratorial é de extrema importância para o direcionamento diagnóstico, considerando que os achados são relativamente específicos para processo inflamatório/infeccioso, mas inespecíficos para definição de agentes etiológicos.

É importante salientar que nenhum dos pacientes estudados apresentou diagnóstico alternativo à EN, como colecistite aguda ou colite isquêmica, provavelmente sugerindo que nesta amostra a indicação do exame seguiu quadro clínico e laboratorial de alta suspeição para EN. Assim, uma questão a ser respondida é se a TC é realmente necessária para todos os casos. Ou seja, parece razoável considerar que aqueles pacientes pós-TMO com quadro de dor abdominal, diarreia e febre poderiam ser tratados empírica e conservadoramente para EN e somente aqueles que não apresentassem melhora com o tratamento, ou apresentassem piora rápida, deveriam ser considerados para avaliação por TC.

Este estudo apresenta várias limitações, incluindo o fato de se tratar de levantamento de centro único, com obtenção parcial de dados considerando a grande complexidade do tratamento destes pacientes (falta do detalhamento dos tratamentos medicamentosos utilizados) e não ter sido possível a obtenção da correlação histo ou anatomopatológica pelo seu caráter retrospectivo. Além disso, o número de casos não permite análise estatística de maior alcance. Porém, parte destas limitações dizem respeito a estudo da prática clínica real.

Os resultados do presente levantamento permitirão encaminhar novas pesquisas, com tabulação estruturada de dados clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e de imagem, direcionadas para desenvolvimento de nomograma que auxilie a linha de cuidado específica, além de permitir estruturar banco de dados prospectivo de correlação clínico-rádio-patológica.

7 CONCLUSÕES

- A EN sempre deve ser considerada como um possível diagnóstico em pacientes neutropênicos, sobretudo nos submetidos a quimioterapia ou em terapia imunossupressora para realização de TMO que cursam com dor abdominal, febre e diarreia.
- Deve-se utilizar sempre os meios diagnósticos mais precisos, como a TC com contraste, para acelerar o diagnóstico e iniciar a terapêutica precoce, porém é possível que não seja necessária a realização de TC em todos os pacientes, necessitando-se de mais estudos para este esclarecimento.
- O tratamento conservador, com antibioticoterapia, repouso intestinal e nutrição parenteral é sempre a primeira conduta recomendada.
- Nos casos diagnosticados com complicações, como pneumatose intestinal, perfurações, abscessos, a cirurgia pode ser necessária.

8 REFERÊNCIAS

1. Abu-Sbeih H, Ali FS, Chen E, Mallepally N, Luo W, Lu Y, et al. Neutropenic Enterocolitis: Clinical Features and Outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(3):381-8.
2. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(1):42-7.
3. Sachak T, Arnold MA, Naini BV, Graham RP, Shah SS, Cruise M, et al. Neutropenic Enterocolitis: New Insights Into a Deadly Entity. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1635-42.
4. Vogel MN, Goeppert B, Maksimovic O, Brodoefel H, Faul C, Claussen CD, et al. CT features of neutropenic enterocolitis in adult patients with hematological diseases undergoing chemotherapy. *Rofo*. 2010;182(12):1076-81.
5. Xia R, Zhang X. Neutropenic enterocolitis: A clinico-pathological review. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2019;10(3):36-41.
6. Youngs J, Suarez C, Koh MBC. An unusual presentation of neutropenic enterocolitis (typhlitis). *Lancet Infect Dis*. 2016;16(5):618.
7. Horton KM, Corl FM, Fishman EK. CT evaluation of the colon: inflammatory disease. *Radiographics*. 2000;20(2):399-418.
8. Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology*. 2003;226(3):668-74.
9. Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, et al. Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF). *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):90.

10. Sullivan PS, Moreno C. A Multidisciplinary Approach to Perianal and Intra-Abdominal Infections in the Neutropenic Cancer Patient. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29(8):581-90.
11. Tamburrini S, Setola FR, Belfiore MP, Saturnino PP, Della Casa MG, Sarti G, et al. Ultrasound diagnosis of typhlitis. *J Ultrasound*. 2019;22(1):103-6.
12. Portugal R, Nucci M. Typhlitis (neutropenic enterocolitis) in patients with acute leukemia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(2):169-74.
13. Vergara-Fernandez O, Trejo-Avila M, Solorzano-Vicuna D, Santes O, Salgado-Nesme N. Factors associated with emergent colectomy in patients with neutropenic enterocolitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(3):327-34.
14. Zuckerman T, Ganzel C, S. Tallman M and M. RoweHow J. Howl treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood Journal*. 2012.
15. Neshar L, Rolston KVI. Neutropenic Enterocolitis, a Growing Concern in the Era of Widespread Use of Aggressive Chemotherapy. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(5):711–7.
16. del Campo L, León NG, Palacios DC, Lagana C, Tagarro D. Abdominal Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *RadioGraphics* 2014; 34:396–412.
17. Thoeni RF, Cello JP. CT Imaging of Colitis. *Radiology: Volume 240: Number 3. September 2006*.
18. d’Almeida M, Jose J, Oneto J, Restrepo R. Bowel Wall Thickening in Children: CT Findings. *RadioGraphics* 2008; 28:727–746.
19. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, Sauerbruch T, Glasmacher A. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005; 75: 1–13.
20. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic Enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2017 January 7; 23(1): 42-47.
21. Childers BC, Cater SW, Horton KM, Fishman EK, Johnson PT. CT Evaluation of Acute Enteritis and Colitis: Is It Infectious, Inflammatory, or Ischemic?. *RadioGraphics* 2015; 35:1940–1941.
22. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Eng J Med* 2020.
23. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational

Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000 Aug;18(16):3038-51.

24. Badgwell BD, Cormier JN, Wray CJ, Borthakur G, Qiao W, Rolston KV, Pollock RE. Challenges in Surgical Management of Abdominal Pain in the Neutropenic Cancer Patient. *Ann Surg* 2008;248: 104 –109.

25. Frick MP, Maile CW, Crass JR, Goldberd ME, Delaney JP. Computed Tomography of Neutropenic Colitis. *AJR* 143:763-765, October 1984.

26. Gazourian, L., Spring, L., Meserve, E., Hwang, D., Diaz, A. A., Ash, S. Y., Ho, V. T., Sholl, L. M., & Washko, G. R. (2017). Pulmonary Clinicopathological Correlation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Autopsy Series. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23(10), 1767–1772.

9 ANEXOS

ANEXO 1 - SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: Revisão crítica da utilidade da tomografia computadorizada no diagnóstico e acompanhamento do tratamento da enterocolite neutropênica.

Pesquisador responsável: Marcela Miranda Caliani

Assistentes: Prof. Dr. Jorge Elias Júnior
Prof. Dr. Marley Feitosa
Prof. Dr. Valdair Francisco Muglia

Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):

Solicito dispensa do TCLE para a realização do projeto acima mencionado, considerando que:

1. Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de prontuários médicos onde os pacientes não serão identificados;
2. Na maioria dos casos, os pacientes já tiveram alta hospitalar;
3. Dificuldade de localizar todos os pacientes ou familiares devido a grande abrangência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto;
4. Alguns pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone já não são os mesmos.

Marcela Miranda Caliani.

Dra. Marcela Miranda Caliani
CRM: 176.451

ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PROJETO DE PESQUISA



Ribeirão Preto, 11 de AGOSTO de 2020.

Ilustríssima Senhora
Prof.ª Dr.ª Márcia Guimarães Villanova
MD.Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Do HCFMRP e da FMRP-USP

Senhora Coordenadora,

Encaminho em anexo o projeto de pesquisa intitulado REVISÃO CRÍTICA DA UTILIDADE DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NO DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO DA ENTEROCOLITE NEUTROPÊNICA, juntamente com a documentação necessária para avaliação ética deste Comitê.

O projeto de pesquisa acima mencionado será desenvolvido no departamento de IMAGENS MEDICAS, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA CLINICA.

Informo também que o pesquisador responsável e orientador possuem currículo Lattes.

O orçamento do presente projeto foi analisado pela equipe técnica da UPC antes da submissão ao Comitê e foi APROVADO.

Atenciosamente,




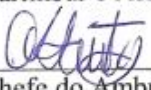
JORGE ELIAS JUNIOR



MARCELA MIRANDA CALIANI

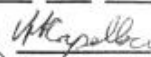
De acordo:


Prof. Dr. Rodrigo do Tocantins Calvão de Salomo Rodrigues
Chefe do Departamento de Imagens Médicas,
IMAGENS MEDICAS, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA CLINICA
Carimbar e Assinar
FMRP - USP


Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos
Coordenador do Centro de Ciências das Imagens
Chefe do Ambulatório/Laboratório
Carimbar e Assinar

Equipe Técnica
UPC

11 / 08 / 2020



Obs.: Caso algum chefe possua vínculo com a pesquisa, deverá ser solicitada assinatura do suplente.
Após assinatura em todos os campos, digitalizar toda a documentação do check list e encaminhar ao CEP via Plataforma Brasil.

HC - Campus Universitário
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Fone (16) 3602-2632 FAX: 3602-2962