

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANA CAROLINE ZIMMER GELATTI

**DESCRIÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E DOS DESFECHOS DE PACIENTES COM
SUSPEITA DE NEUTROPENIA FEBRIL SECUNDÁRIA AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO
EM SETOR DE EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO**

Porto Alegre
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

ANA CAROLINE ZIMMER GELATTI

Descrição do Perfil Epidemiológico e dos Desfechos de Pacientes com Suspeita de Neutropenia Febril Secundária ao Tratamento Oncológico em Setor de Emergência de um Hospital Terciário

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Área de Concentração em Clínica Médica, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. André Poisl Fay
Dr. Vinícius Duval da Silva

Porto Alegre, 2017

Ficha Catalográfica

G314d Gelatti, Ana Caroline Zimmer

Descrição do perfil epidemiológico e dos desfechos de pacientes com suspeita de neutropenia febril secundária ao tratamento oncológico em setor de emergência de um hospital terciário / Ana Caroline Zimmer Gelatti . – 2017.

82.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. André Poisl Fay.

Co-orientador: Prof. Dr. Vinicius Duval da Silva.

1. neutropenia febril. 2. tempo porta-antibiótico. 3. fatores prognósticos. I. Fay, André Poisl. II. da Silva, Vinicius Duval. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

ANA CAROLINE ZIMMER GELATTI

Descrição do Perfil Epidemiológico e dos Desfechos de Pacientes com Suspeita de Neutropenia Febril Secundária ao Tratamento Oncológico em Setor de Emergência de um Hospital Terciário

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Área de Concentração em Clínica Médica, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA:

Dra. Rita Mattiello

Dra. Leticia Ribeiro

Dra. Gabriela Teló

***Ao meu Pai Valmor (in memoriam)
com muito amor!***

Papi,

Muito obrigada por me ensinar que não devemos desistir. Que por mais árduos que sejam os desafios, devemos lutar com dignidade e coragem, sendo leais aos nossos valores, mantendo o respeito, e buscando mais conhecimento na tentativa de superar nossos limites, nunca esquecendo nossos verdadeiros sonhos!

Tua Filha

AGRADECIMENTOS

À toda minha família, minha irmã Ana Carine, minha sobrinha Anna Bettina, e em especial minha mãe Marly, que cada uma ao seu jeito me apoiaram incondicionalmente, souberam entender e engrandecer minhas escolhas, tentando me orientar diante dos desafios e oportunidades, mas principalmente sempre me mostrando que existem outros caminhos frente as adversidades.

Um agradecimento muito especial a dois grandes colegas de residência, que são verdadeiras inspirações na vida acadêmica. Dr. Márcio Debiasi, por ter aberto os caminhos e me proporcionado conhecer os horizontes da pesquisa e a grandiosidade das descobertas. Dr. André Fay meu orientador nesse desafio, pela paciência, confiança e compreensão. Obrigada à vocês por terem encarado comigo essa reta final.

Ao Dr. Vinicius Duval da Silva, meu orientador, obrigada por ter acolhido a mim e a este projeto com tanta generosidade.

Muito obrigada a toda equipe do Hospital do Câncer Mãe de Deus, onde este projeto nasceu, pelo auxílio e estrutura disponível sempre que preciso, e por ter me proporcionado conquistar lá grandes amizades.

Aos colegas Fernanda Pruski Ramos e Paulo Nunes Filho que foram fundamentais para a realização deste projeto, sempre acessíveis e aplicados na produção destes dados.

A todos não apenas colegas, mas grandes amigos que ganhei no Centro de Pesquisa em Oncologia, e que hoje são parte da minha família, muito obrigada pelo convívio, por me ensinarem que o que fazemos na pesquisa clínica não é apenas um simples trabalho, envolve a construção de verdadeiros profissionais humanos e generosos, na tentativa de proporcionar o nosso melhor aos pacientes. Levarei os exemplos comigo por toda vida.

Ao meu grande mestre, Dr. Carlos Barrios, que foi ímpar ao me incentivar, inspirar, e sempre desafiar a “não fazê-lo passar vergonha”. Muito obrigada pela oportunidade do exemplo, pelo caráter e competência.

Ao meu marido Rodrigo, que de forma implacável superou comigo grandes desafios, compreendeu as ausências, foi o maior incentivador, sempre acreditou nos meus sonhos, muito obrigada por ter me ensinado que a vida não é apenas o hoje, é feita de construções sólidas e de muito aprendizado, e por não ter permitido que eu deixasse de lado minha essência.

Muito obrigada a todos! Sem vocês eu não teria conseguido concluir este projeto!

*“Aprender é a única coisa
de que a mente
nunca se cansa,
nunca tem medo, e
nunca se arrepende”*

Leonardo da Vinci

RESUMO

Introdução: O câncer é uma das três principais causas de morte no Brasil, destacando-se como uma das doenças mais prevalentes em nosso meio. A neutropenia febril é uma síndrome febril associada a redução na contagem do número de neutrófilos, sendo uma complicação frequente do tratamento oncológico sistêmico, com taxas de prevalência que podem atingir até 40%. Tendo em vista o grande número de pacientes oncológicos acometidos pela neutropenia febril, e o risco que o seu manejo inadequado impõe à vida dos doentes, a padronização da assistência e a identificação precoce de uma população de alto risco é fundamental para melhorarmos os desfechos clínicos. As diretrizes de tratamento da neutropenia febril universalmente recomendam o início imediato de antibioticoterapia (<60 minutos). **Objetivo e Métodos:** O objetivo do presente estudo é avaliar, de forma retrospectiva, o perfil epidemiológico e os possíveis desfechos clínicos de pacientes com neutropenia febril tratados com quimioterapia ou radioterapia que procuraram a emergência de um hospital terciário. **Resultados:** Um total de 212 pacientes oncológicos foram avaliados por febre entre Setembro de 2014 e Agosto de 2016. Destes, 68 apresentavam neutropenia febril. Neoplasias hematológicas foram associadas a um maior risco de neutropenia [OR = 3,41 (IC 95%: 1,52-7,65) $p = 0,003$], quando comparados com tumores sólidos. Sete (10,3%) pacientes com neutropenia foram tratados a nível ambulatorial e 61 (89,7%) a nível de internação hospitalar. A mediana de tempo para início do antibiótico foi de 140 minutos. Dos pacientes tratados a nível de internação, 47 (77,0%) receberam alta hospitalar e 14 (23,0%) evoluíram para óbito. A mediana do escore “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*” (MASCC) foi estatisticamente superior no grupo que recebeu alta hospitalar quando comparado com o grupo que evoluiu para óbito (23,5 *versus* 14,5 pontos), com OR=0,69 (IC 95% 0,51 - 0,94) e $p=0,017$. **Conclusão:** Esta análise corrobora dados previamente publicados, reforçando que a neutropenia febril é potencial fator de morbimortalidade em pacientes oncológicos. Estratégias que possam qualificar o atendimento de pacientes de maior risco nos setores de emergência é fundamental para reduzir as taxas de mortalidade.

Palavras-Chave: neutropenia febril, tempo porta-antibiótico, fatores prognósticos.

ABSTRACT

Background: Cancer is one of the three leading causes of death in Brazil, and one of the most prevalent diseases in our country. Febrile neutropenia is a febrile syndrome associated with a reduction in neutrophil count and a frequent complication of systemic cancer treatment. Febrile neutropenia may affect up to 40% of cancer patients. Considering the large number of patients stricken by febrile neutropenia, and the risk that inadequate management imposes on patients' lives, standardization of care and the early identification of a high-risk population is key to improving clinical outcomes. Guidelines for treatment of febrile neutropenia universally recommend immediate start of antibiotic therapy (<60 minutes). **Objective and Methods:** The goal of this retrospective study was to evaluate the epidemiological profile and clinical outcomes of patients treated with chemotherapy or radiotherapy who met criteria for febrile neutropenia and required a visit to the emergency department of a tertiary hospital. **Results:** A total of 212 patients with cancer presented with fever and required an emergency room evaluation between September 2014 and August 2016. Of these, 68 met criteria for febrile neutropenia. Hematologic neoplasms were associated with an increased risk of neutropenia [OR = 3,41 (95%, CI: 1,52-7,65) $p = 0,003$] when compared to solid tumors. Seven (10.3%) patients with neutropenia were treated on an outpatient setting and 61 (89,7%) were admitted. The median time to onset of the antibiotic was 140 minutes. Of the patients admitted to the hospital, 47 (77,0%) were discharged from hospital and 14 (23,0%) died. The median of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) score was statistically higher in the group that was discharged when compared to the group that died (23,5 versus 14,5 points), with an OR=0,69 [(95%, CI: 0,51-0,94) $p = 0,017$]. **Conclusion:** This analysis corroborates previously published data supporting that febrile neutropenia is a potential morbidity and mortality factor in cancer patients. Strategies that aim to qualify the care of patients at higher risk in the emergency room is essential to reduce mortality rates.

Key Words: febrile neutropenia, time to antibiotic administration, prognostic factors.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características Gerais da População em Estudo.....	35
Tabela 2. Sítio Primário das Neoplasias (População Geral).....	36
Tabela 3. Resultados da Avaliação Inicial da População em Estudo	37
Tabela 4. Características Gerais da População de Neutropênicos Febris em Atendimento no Setor de Emergência.....	38
Tabela 5. Sítio Primário das Neoplasias (População de Neutropênicos Febris)	39
Tabela 6. Resultados da Avaliação Inicial da População de Neutropênicos Febris	40
Tabela 7. Estratificação e Desfechos da População de Neutropênicos Febris	41
Tabela 8. Manejo da População de Neutropênicos Febris Durante Hospitalização.....	42
Tabela 9. Relação Entre Características Clínicas e o Diagnóstico de Neutropenia	44
Tabela 10. Preditores de Alta Hospitalar em Pacientes com Neutropenia Febril	45
Tabela 11. Desfechos Clínicos nos Neutropênicos Febris Hospitalizados Conforme Escore MASCC	44

LISTA DE ABREVIATÓES

ASCO – do inglês, “*American Society of Clinical Oncology*”

ATB - Antibiótico

CTI - Centro de Tratamento Intensivo

CTCAE – do inglês, “*Common Terminology Criteria for Adverse Events*”

DCE - Depuração de Creatinina Endógena

EQU - Exame Qualitativo de Urina

FC - Frequência Cardíaca

FR - Frequência Respiratória

HGT - Hemoglicoteste

IDSA - do inglês, “*Infectious Diseases Society of America*”

IIQ - Intervalo Inter-Quartil

INCA- Instituto Nacional do Câncer

ITU - Infecção Trato Urinário

IV- Intravenoso

MASCC - do inglês, “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*”

NF- Neutropenia febril

PAM - Pressão Arterial Média

PAS - Pressão Arterial Sistólica

RX Tórax - Radiografia de tórax

SatO2 - Saturação de O2

Tax - Temperatura Axilar

TGI - Trato Gastrointestinal

TGO - Transaminase Glutâmica Oxalacética

TGP - Transaminase Glutâmica Pirúvica

TPA - Tempo Porta-Antibiótico

VO - Via Oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	CÂNCER	14
1.2	NEUTROPENIA FEBRIL	15
1.3	MANEJO DA NEUTROPENIA FEBRIL	17
1.3.1	Avaliação Inicial	18
1.3.2	Estratificação de Risco	18
1.3.3	Especificações sobre o Tratamento	19
1.4	PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE NEUTROPENIA FEBRIL	20
2	JUSTIFICATIVA	22
3	HIPÓTESE	23
4	OBJETIVO	24
4.1	OBJETIVO GERAL	24
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
5	MATERIAL E MÉTODOS	25
5.1	DELINEAMENTO	25
5.2	POPULAÇÃO	25
5.2.1	Amostra	25
5.3	LOCAL	25
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	25
5.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	25
5.6	DEFINIÇÕES OPERACIONAIS DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE NEUTROPENIA FEBRIL	26
5.7	VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS	31
5.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
5.9	CÁLCULO AMOSTRAL	32
5.10	ASPECTOS ÉTICOS	32
5.11	FINANCIAMENTO	32
6	RESULTADOS	34
7	DISCUSSÃO	46

REFERÊNCIAS	53
APÊNDICE A - MANUSCRITO DO ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	58
Anexo I – Escore MASCC.....	69
Anexo II - CTCAE	70
Anexo III – Tratamento Hospitalar.....	71
Anexo IV – Instrumento de Coleta de Dados	73
Anexo V - Macro Fluxo	79
Anexo VI – Parecer Consubstanciado do CEP	80

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER

Câncer é o nome utilizado para um grupo de quase 100 patologias distintas. É definido por um crescimento celular descontrolado, que apresenta potencial para migrar do seu local de origem para outros órgãos ou invadir tecidos vizinhos (*Institute*, 2014, June). Quando seu crescimento não é controlado, invariavelmente resulta em óbito. Os principais fatores de risco são: tabaco, álcool, dieta, comportamento sexual, agentes infecciosos, história familiar e ocupação. Entretanto, variam de acordo com sítio primário (*Institute*, 2014, June; *Organization*, 2014, June).

Atualmente, o câncer é considerado um problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento (Inca, 2016). No Brasil, coloca-se como uma das três principais causas de morte, destacando-se como uma das doenças mais prevalentes em nosso meio (Inca, 2016). Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que para 2016 teremos aproximadamente 600.000 novos casos de câncer no Brasil, o que poderia ser explicado, ainda que parcialmente, pelo aumento na expectativa de vida, globalização e urbanização (André *et al.*, 2010; Inca, 2016).

O tratamento desse grande contingente de pacientes portadores de neoplasias malignas demonstrou ser um desafio assistencial. A complexidade dos tratamentos a eles administrados e as inúmeras complicações advindas dessas medidas geram um grande número de demandas que precisam ser abarcadas pelas instituições de assistência. Face à premente necessidade de diretrizes para o manejo das já referidas demandas, a ASCO do inglês, “*American Society of Clinical Oncology*” (ASCO) posicionou-se com a publicação de “*guidelines*” que objetivam nortear o tratamento do câncer e das suas complicações (Flowers *et al.*, 2013).

O diagnóstico precoce, o acesso universal aos cuidados de saúde e a evolução dos tratamentos oncológicos de um modo geral, resultaram em uma melhoria significativa da sobrevida destes pacientes, sendo estimado que até dois terços dos cânceres serão eventualmente curados com diferenças marcantes entre os tumores (Urruticoechea *et al.*, 2010). Dentre as opções de tratamento das neoplasias estão os

procedimentos cirúrgicos, radioterapia e tratamentos sistêmicos que incluem quimioterapia, drogas alvo molecular, anticorpos monoclonais e imunoterapia. A cirurgia é mais eficaz no tratamento de tumores primários localmente avançados sem evidência de doença metastática ao diagnóstico. Quando é utilizado como tratamento isolado, a cirurgia pode curar mais pacientes do que qualquer outra forma individual de terapia. Infelizmente, em países em desenvolvimento, a grande maioria dos pacientes diagnosticados com câncer já apresentam doença avançada. Com o advento da radioterapia na década de 1920 e quimioterapia após a década de 1940, a cirurgia passou a ter papel conservador em algumas situações.

Há quase um século, a terapia sistêmica do câncer tem sido dominada pelo uso de quimioterapias citotóxicas. A maioria destas drogas são agentes que geram dano no DNA tumoral induzindo apoptose ou inibindo a rápida replicação celular. Os esquemas quimioterápicos são frequentemente administrados com o conhecimento da dose máxima tolerada, determinada parcialmente pela incidência e gravidade dos eventos adversos relacionados (Hanahan *et al.*, 2000). Os agentes quimioterápicos acometem também células saudáveis, podendo causar eventos adversos relacionados ao tratamento: fadiga, neuropatia, disfunções cognitivas, diarreia, náusea, assim como redução na contagem de células sanguíneas (Dantzer *et al.*, 2012).

Para a maioria dos eventos adversos causados pelo tratamento do câncer, não há terapias atenuantes bem estabelecidas ou estratégias de gerenciamento baseadas em evidências. O desenvolvimento de estudos sobre o manejo dos sintomas e toxicidades é limitado, e por isso aumentar o reconhecimento do impacto que as toxicidades relacionadas ao tratamento oncológico impõe ao paciente é estratégico (Cleeland *et al.*, 2012; Basch, November, 2011).

Entre os eventos adversos com maior morbimortalidade relacionados a este tipo de tratamento encontra-se o desenvolvimento de neutropenia febril.

1.2 NEUTROPENIA FEBRIL

Neutropenia é a redução absoluta na contagem de neutrófilos < 1500 células/mm³. A neutropenia febril é uma síndrome febril associada a redução na contagem do número de neutrófilos (< 500 células/mm³ + febre) sendo considerada uma emergência oncológica (Freifeld *et al.*, 2011). Febre é definida como uma das seguintes

situações: (1) registro de uma temperatura axilar igual ou superior a 38,3°C, (2) duas temperaturas axilares entre 37,8 e 38,3°C (De Naurois *et al.*, 2010).

A principal causa de neutropenia febril é o tratamento oncológico, seja ele quimioterápico ou radioterápico. É uma complicação frequente, podendo atingir até 40% dos pacientes quando considerados os esquemas de quimioterapia mais mielotóxicos (André *et al.*, 2010; Flowers *et al.*, 2013).

A quimioterapia é capaz de afetar a produção de neutrófilos na medula óssea, reduzindo a capacidade de resposta imunológica a processos infecciosos (Krzyzanowska *et al.*, 2016). A redução na contagem absoluta de neutrófilos atenua os típicos sinais e sintomas associados a infecção. Desta forma, febre, na vigência de neutropenia, pode ser o único alerta para infecções graves em pacientes portadores de neoplasia que estão recebendo quimioterapia sistêmica (Klastersky, 2004; Legrand *et al.*, 2012). Desde que a quimioterapia passou a ser utilizada amplamente a nível ambulatorial, a maioria dos episódios de febre ocorre no domicílio, no intervalo entre as visitas médicas. Como resultado, um grande número de pacientes procuram atendimento de emergência frente a um quadro de febre (Krzyzanowska *et al.*, 2016).

Apesar dos grandes avanços na prevenção e tratamento, a neutropenia febril continua sendo uma das mais preocupantes complicações do tratamento oncológico, e é uma das principais causas de morbidade, uso de recursos da saúde e eficácia comprometida resultante de atrasos e reduções da dose da quimioterapia (De Naurois *et al.*, 2010). Os principais fatores de risco relacionados ao paciente são: idade > 65 anos, sexo feminino, baixo performance status, presença de infiltração medular pela neoplasia, desnutrição e neoplasia avançada (Freifeld *et al.*, 2011).

Aproximadamente 45% dos pacientes com neutropenia febril apresentam pelo menos um sinal de infecção (André *et al.*, 2010), e entre 2 e 8% dos pacientes necessitam internação em centro de tratamento intensivo (CTI) (Cullen *et al.*, 2005).

A mortalidade por neutropenia febril tem diminuído de forma constante, porém permanece elevada. As taxas globais de mortalidade são aproximadamente 5% em pacientes com tumores sólidos (1% em pacientes de baixo risco conforme o escore MASCC do inglês, “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*” (MASCC)) e 11% em algumas neoplasias hematológicas, tais como linfoma e leucemia

(De Naurois *et al.*, 2010). Por outro lado, algumas séries chegam a relatar 10% de mortalidade nos pacientes internados com tumores sólidos (Dulisse *et al.*, 2013).

O prognóstico é considerado pior em pacientes que apresentam bacteremia comprovada, chegando a 18% de mortalidade nos pacientes em que se isolou germes Gram-negativos, e 5% naqueles com bacteremia por germes Gram-positivos. As infecções de corrente sanguínea são responsáveis por 37,4% de todos episódios de neutropenia febril, em ordem decrescente, as bacterianas mais comuns isoladas no sangue são: *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulase-negativa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus viridans* e *Enterococcus spp.* (Rosa e Goldani, 2014a). A mortalidade ainda varia de acordo com o índice prognóstico “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*” (MASCC) (Anexo I): a partir de 3%, se a pontuação MASCC é ≥ 21 , podendo alcançar 36%, se a pontuação MASCC é <15 (Klastersky, J. *et al.*, 2000).

Otimizar o atendimento prestado a estes pacientes representa questão estratégica, pois o manejo inadequado desta situação impõe risco à vida dos doentes.

1.3 MANEJO DA NEUTROPENIA FEBRIL

A base do tratamento da neutropenia febril, considerando a não identificação do foco infeccioso é o uso de antimicrobianos de amplo espectro (Freifeld *et al.*, 2011). Os hospitais e centros de tratamento apresentam diferentes padrões relacionados aos principais patógenos causadores, o que conseqüentemente exige políticas próprias para uso de antimicrobianos adequados conforme sua flora local.

Ao longo das últimas décadas, observou-se uma alteração no padrão de microrganismos isolados em pacientes com neutropenia febril. Anteriormente, a maioria dos germes eram gram-negativos, e atualmente até 70% destes podem ser organismos gram-positivos, o que pode ser explicado mesmo que parcialmente pelo crescimento na utilização de cateteres de longa permanência como o “portocath”. Houve, também, um aumento significativo das amostras resistentes aos tratamentos antimicrobianos considerados padrão (De Naurois *et al.*, 2010; Yapici *et al.*, 2016).

1.3.1 Avaliação Inicial

Frente a um paciente com suspeita de neutropenia febril a avaliação inicial deverá incluir uma história clínica detalhada, abrangendo tipo de quimioterapia ou radioterapia em curso, uso prévio de antibiótico profilático, uso concomitante de esteroides, procedimento cirúrgico recente, histórico de alergia, assim como identificação no passado de microbiologia positiva, a fim de orientar a terapia (Courtney *et al.*, 2007; Flowers *et al.*, 2013). Aliado a esta avaliação, o paciente deverá ser categorizado conforme os riscos clínicos, sinais vitais (função circulatória e respiratória) e sintomas de infecção e deverá realizar uma série de exames: hemograma completo, duas amostras de hemocultura periférica, uma amostra de hemocultura de cateter de longa permanência quando houver, urocultura, bacteriológico de escarro, pele e fezes quando houver indicação clínica, função renal e hepática, radiografia de tórax; entre outros, que serão fundamentais para avaliação de risco, manejo inicial e escolha do antimicrobiano mais adequado (Flowers *et al.*, 2013).

1.3.2 Estratificação de Risco

Um grande número de instrumentos tem sido desenvolvidos na tentativa de identificar pacientes de alto risco, nos quais as complicações e desfechos clínicos desfavoráveis são mais prováveis. Diretrizes da IDSA, do inglês, “*Infectious Diseases Society of America*”(IDSA), e da ASCO recomendam o uso do MASCC score para estratificar e identificar pacientes que seguramente não precisam ser tratados a nível hospitalar (Freifeld *et al.*, 2011; Flowers *et al.*, 2013; Klastersky e Paesmans, 2013). Este é o instrumento mais utilizado, e permite ao médico uma avaliação rápida dos riscos antes mesmo do acesso à contagem de neutrófilos. Os casos de baixo risco são considerados aqueles com pontuação (soma dos critérios) ≥ 21 (Anexo I) (Klastersky, J. *et al.*, 2000).

1.3.3 Especificações sobre o Tratamento

Os pacientes com neutropenia febril de alto risco (pelo índice MASCC, ou conforme avaliação médica) devem receber tratamento a nível hospitalar com antimicrobianos endovenosos de amplo espectro, que irão variar de acordo com os padrões epidemiológicos locais de prevalência e resistência antimicrobiana (Anexo III) (Freifeld *et al.*, 2011).

Uma revisão recente concluiu que a terapia antibacteriana oral pode substituir o tratamento endovenoso convencional em pacientes com neutropenia febril de baixo risco (Kern *et al.*, 2013), ou seja, aqueles que são hemodinamicamente estáveis, sem alteração maior das funções orgânicas e sem evidência de pneumonia. Critérios precisos ainda não foram definidos, mas nesses pacientes o uso de quinolonas associado a amoxicilina + ácido clavulânico parece ser a melhor opção (Vidal *et al.*, 2013).

Christopher W. Baugh et al., documentaram recentemente que na sua instituição existe uma falta de familiaridade especialmente entre os médicos emergencistas em identificar e conduzir esses casos, ocasionando um possível viés em que a grande maioria dos pacientes recebem tratamento com antibioticoterapia endovenosa sob regime de internação hospitalar sem a real necessidade. Nesse estudo, pacientes de baixo risco compreendiam 25% da população avaliada e a conduta foi muito mais agressiva do que o recomendado nas diretrizes, com 98% dos pacientes apresentando um tempo médio de permanência no hospital de 4 dias (Baugh *et al.*, 2017).

As diretrizes para o tratamento da neutropenia febril universalmente recomendam o início imediato (<60 minutos) de antibioticoterapia para pacientes com esta complicação, que procuram atendimento médico, o que está relacionado com redução da mortalidade (Freifeld *et al.*, 2011; Flowers *et al.*, 2013; Rosa e Goldani, 2014b; (Nice), September 2012). As séries internacionais mais conhecidas demonstram tempo até administração do antibiótico entre 30 minutos e 4 horas ((Nice), September 2012). O tempo porta-antibiótico (TPA) é reconhecido como determinante da mortalidade em pacientes com sepse grave ou choque séptico (Kumar *et al.*, 2006),

porém essa relação ainda não é tão bem estabelecida na população de neutropênicos febris. A associação entre o curto período até a administração da primeira dose de antibiótico e a redução na taxa de mortalidade nessa população é questionada por alguns estudos, os quais não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas (Szwajcer *et al.*, 2011; Ko, H. F. *et al.*, 2015).

O atendimento destes pacientes no setor de emergência dos hospitais é bastante complexo, uma vez que o diagnóstico de neoplasia maligna traz a premissa de pacientes mais suscetíveis a complicações clínicas e, muitas vezes, a equipe médica e de enfermagem não sente-se segura sobre o manejo mais adequado. Além disso, na maioria dos serviços de emergência não existe um atendimento prioritário para pacientes oncológicos com febre. Sendo assim, infelizmente, existem atrasos de administração da antibioticoterapia nestes serviços, impactando no desfecho clínico destes pacientes..

1.4 PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE NEUTROPENIA FEBRIL

Na busca por excelência, o Hospital do Câncer Mãe de Deus realizou a implantação de um projeto de protocolos assistenciais denominado “TopOnco”. Considerando o grande número de pacientes oncológicos acometidos pela neutropenia febril, e o risco que o seu manejo inadequado impõe à vida dos pacientes, optou-se por iniciar a implantação do TopOnco por este tema.

Este protocolo assistencial visa padronizar a assistência prestada aos pacientes que desenvolvem neutropenia febril secundária ao tratamento quimioterápico ou radioterápico e além disso qualificar a assistência prestada a esses pacientes alcançando desfechos semelhantes aos encontrados a nível internacional.

Para este fim, foram treinados e capacitados todos os profissionais envolvidos nesse processo, incluindo os médicos (oncologistas, hospitalistas e plantonistas da emergência e do CTI), enfermeiros, técnicos de enfermagem, nutricionistas, fisioterapeutas, entre outros.

O Protocolo Assistencial de Neutropenia Febril do Hospital do Câncer Mãe de Deus engloba a avaliação de todo paciente com câncer que procure a emergência

com queixa de febre, e que tenha sido submetido a tratamento oncológico com quimioterapia e/ou radioterapia até 30 dias antes da data do atendimento, sendo este elegível para o rastreamento da neutropenia febril. Portanto, essa população deverá receber uma avaliação inicial e um tratamento padronizado conforme as diretrizes assistenciais, seguindo as definições operacionais para tal.

Apesar do grande número de dados sobre a qualificação e o manejo da neutropenia febril em setores de emergência, a maioria é proveniente de países desenvolvidos, e o conhecimento sobre a epidemiologia local e as determinações sobre o tratamento no Brasil é bastante restrita.

O presente estudo pretende avaliar o perfil desta população e os desfechos clínicos associados ao diagnóstico de neutropenia febril e seu tratamento, através de uma análise retrospectiva de pacientes incluídos no protocolo assistencial Top Onco.

2 JUSTIFICATIVA

A neutropenia febril é uma complicação frequente relacionada ao tratamento oncológico e está associada a grande morbidade e mortalidade. Tendo em vista o crescente número de casos novos de câncer, e a necessidade inerente de tratamento destes pacientes com quimioterapia ou radioterapia, esta complicação será cada vez mais prevalente. Poucos dados referentes a epidemiologia ou desfechos clínicos estão disponíveis a nível nacional. Desta forma se faz necessário avaliar a população local quanto ao diagnóstico e manejo da neutropenia febril e suas complicações, para que futuramente possamos alcançar desfechos semelhantes aos encontrados internacionalmente, reduzindo nossas taxas de morbimortalidade.

3 HIPÓTESE

Os dados locais sobre o perfil dos pacientes oncológicos que desenvolvem neutropenia febril são pouco conhecidos, assim como a prevalência e o impacto dos desfechos associados a esta condição. A caracterização clínica destes pacientes e a avaliação dos seus desfechos como parte de um protocolo assistencial ajudará na compreensão desta síndrome, e na implementação de medidas que visem proporcionar melhorias no atendimento e redução da morbimortalidade

4 OBJETIVO

4.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar o perfil epidemiológico e o desfecho clínico dos pacientes que procuram a emergência com suspeita de neutropenia febril relacionada ao tratamento oncológico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a Taxa de mortalidade de acordo com o risco

Descrever Tempo de internação hospitalar

Descrever Positividade dos exames de cultura

Descrever Tempo porta-antibiótico

Descrever Taxa de transferência para CTI.

Identificar outros fatores preditores de neutropenia na avaliação inicial dos pacientes oncológicos que procuraram a emergência por febre, e dos desfechos clínicos desta condição.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Estudo observacional retrospectivo.

5.2 POPULAÇÃO

Pacientes em vigência de tratamento oncológico com quimioterapia ou radioterapia nos últimos 30 dias, que procuraram setor de emergência para atendimento.

5.2.1 Amostra

Dos pacientes descritos na população geral, aqueles com queixa de febre.

5.3 LOCAL

Setor de Emergência Hospital Mãe de Deus – Porto Alegre/RS.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de câncer em vigência de tratamento quimioterápico ou radioterápico nos últimos 30 dias que antecederam o atendimento, que tenham procurado o Setor de Emergência do Hospital Mãe de Deus no período entre 15 de setembro de 2014 e 14 de Agosto de 2016 por febre, definida como uma das seguintes situações: (1) registro de uma temperatura axilar igual ou superior a 38,3°C, (2) duas temperaturas axilares entre 37,8 e 38,3°C ou (3) relato de febre pelo paciente.

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com < 18 anos.

5.6 DEFINIÇÕES OPERACIONAIS DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE NEUTROPENIA FEBRIL

O Protocolo Assistencial de Neutropenia Febril foi implementado no Setor de Emergência do Hospital Mãe de Deus em parceria com o Hospital do Câncer Mãe de Deus em 15 de setembro de 2014.

Todos os pacientes com diagnóstico de câncer em vigência de tratamento oncológico seja ele quimioterápico ou radioterápico nos últimos 30 dias, e que procurem a emergência do Hospital Mãe de Deus com queixa de febre (previamente definida nos critérios de inclusão) a partir desta data, são elegíveis para o Protocolo Assistencial de Neutropenia Febril conforme descrito no Macro Fluxo (Anexo V), e são avaliados através das determinações do mesmo, conforme descrito detalhadamente a seguir.

Para otimizar o fluxo de atendimento destes pacientes, já no início do tratamento oncológico e antes do surgimento de qualquer complicação, os pacientes em vigência de tratamento quimioterápico ou radioterápico foram orientados a retirar uma senha identificada como “ONCOLOGIA: FEBRE + QUIMIO/RADIOTERAPIA” no “TOTEM” situado na entrada da emergência, quando procurassem atendimento por febre.

Estes pacientes são imediatamente encaminhados para estratificação de risco, que é composta por: aferição dos sinais vitais, hemoglicoteste (HGT) e avaliação da oximetria; e a partir desta avaliação o paciente é classificado pelo médico como ESTÁVEL OU INSTÁVEL.

O paciente é considerado estável quando atender **todos** os critérios a seguir:

- Pressão Arterial Sistólica (PAS) $> 90\text{mmHg}$ e $< 160\text{mmHg}$
- Frequência Respiratória (FR) $\leq 24\text{mrm}$
- Frequência Cardíaca (FC) entre 60-100bpm
- Temperatura Axilar (Tax) $36\text{-}38^{\circ}\text{C}$
- Saturação de O₂ (SatO₂) $\geq 92\%$
- HGT: 80-250mg/dl

Após realização da estratificação de risco inicial, os pacientes classificados como estáveis são submetidos à avaliação médica sumária, na qual é solicitado hemograma. O Hemograma é o exame destinado para o rastreamento da neutropenia em

pacientes elegíveis para o protocolo. Este exame inclui o hemograma completo e a contagem de plaquetas. O laudo é disponibilizado em 15 (quinze) minutos, contados a partir da chegada do material no laboratório.

Os pacientes considerados instáveis são encaminhados imediatamente para avaliação médica completa, dentro da qual também será realizado o Hemograma.

Pacientes que não apresentam os critérios diagnósticos para neutropenia febril (contagem de neutrófilos $< 1.500\text{cél}/\text{mm}^3$ + febre) são excluídos do protocolo e tem sua demanda atendida pelo fluxo usual dos pacientes dentro do setor de emergência do hospital.

Após o resultado do hemograma ter confirmado a presença de neutropenia, o paciente é submetido a nova avaliação médica com intuito de definir a conduta terapêutica. Neste momento, é preenchido o Documento Eletrônico contendo as seguintes informações clínicas

- Tempo entre o primeiro pico febril / início dos sintomas e a chegada na emergência – em horas.
- Sítio primário do tumor (escolha múltipla):
 - (1) Cabeça / pescoço (carcinoma epidermóide)
 - (2) Bexiga
 - (3) Canal anal
 - (4) Colo de útero
 - (5) Cólon / reto / intestino delgado
 - (6) Endométrio
 - (7) Esôfago
 - (8) Estômago
 - (9) Hepatocarcinoma
 - (10) Leucemias
 - (11) Linfomas
 - (12) Mama
 - (13) Melanoma
 - (14) Neoplasia com sítio primário desconhecido
 - (15) Outros: _____
 - (16) Ovário

(17) Pâncreas / vias biliares

(18) Próstata

(19) Pulmão

(20) Rim

(21) Sarcomas

(22) Testículo

(99) IGNORADO

- Realização de Quimioterapia: Sim ou Não
- Realização de Radioterapia: Sim ou Não
- Pesquisa do foco infeccioso: Sendo possível selecionar quantos sítios

forem pertinentes.

(0) sem suspeita de foco infeccioso

(1) cateter totalmente implantável (“portocath”)

(2) Infecção Trato Urinário (ITU): disúria, alteração EQU

(3) Orofaringe: mucosite, odinofagia, alteração de exame físico

(4) Otite: otalgia, alteração de exame físico

(5) Pulmão: sinais/sintomas compatíveis com BCP, suspeita radiológica

(6) Trato Gastrointestinal (TGI): sinais/sintomas compatíveis com foco abdominal, diarreia

(7) Pele: inspeção da pele (incluindo região perianal)

- MASCC score (conforme Tabela 1)
- Uso de antibiótico (ATB) nos últimos 3 meses: Sim ou Não, incluindo uso de ciprofloxacina profilática, a qual faz parte de alguns protocolos de quimioterapia.
- Paciente é candidato para tratamento ambulatorial?: Sim ou Não.

Nesta avaliação final, o médico solicita os demais exames necessários para a avaliação do paciente e define se existe a indicação de internação hospitalar, iniciando o tratamento antimicrobiano apropriado. Os exames complementares são: Radiografia (RX) tórax, Creatinina (Depuração Creatinina Endógena = DCE), uréia, sódio, potássio, magnésio, cálcio iônico, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), bilirrubinas (Total e Frações), lactato, exame qualitativo de urina (EQU) e urocultura, hemocultura periférica (2 amostras pareadas em 2 venóclises), e hemocultura cateter central (pareada com a hemocultura periférica).

Após diagnóstico da neutropenia febril, os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo listados podem ser liberados para tratamento domiciliar:

- MASCC score \geq 21 (Anexo I)
- Neutropenia graus 1-3 (Graduação conforme “*Common Terminology Criteria for Adverse Events*” (CTCAE) versão 4.0 (Anexo II)
 - Demais exames laboratoriais normais ou com alterações clinicamente não significativas
 - Rx tórax sem evidência de foco infeccioso pulmonar
 - Condição social para rápido retorno em caso de piora
 - Revisão com o seu médico em 48h para reavaliação clínica e verificação do resultado das culturas
 - Notificação do médico assistente
 - Ausência de comorbidade relevante segundo julgamento clínico e de histórico de infecção por germe multirresistente

Segundo determinação do presente protocolo assistencial, os pacientes tratados ambulatorialmente recebem por sete dias esquema combinado contendo amoxicilina-clavulanato associado à quinolona, com a seguinte posologia: Amoxicilina-clavulanato 875/125mg - 1cp via oral (VO) 2x/dia + Ciprofloxacina 750mg - 1 cp VO 2x/dia ou Levofloxacino 750mg - 1 cp VO 1x/dia, por 7 dias.

Os pacientes internados recebem tratamento antibiótico conforme descrito na Figura 1 e Quadro 1 (Anexo III). A partir da definição da necessidade de internação, o médico plantonista deverá proceder com a prescrição da 1ª dose de antibiótico. Esta prescrição contém os possíveis antimicrobianos a serem utilizados, com a indicação específica de cada um, e tem por objetivo facilitar o início do tratamento, antecipando a aplicação da primeira dose de antibiótico visando alcançarmos um TPA < 60 minutos (tempo decorrido desde a seleção realizada pelo paciente no TOTEM pelo item ONCOLOGIA: febre + quimio/radioterapia, até a administração do antibiótico efetivamente).

Após a administração da primeira dose de antimicrobiano, o paciente é internado e recebe cuidados como: dieta para imunossuprimido, isolamento protetor para imunossuprimido, sintomáticos e antimicrobianos.

A presente diretriz institucional não recomenda o uso de antifúngico empírico como tratamento de primeira linha na neutropenia febril. A indicação empírica dessas drogas restringe-se aos pacientes que permanecem febris após 48-72h de tratamento antimicrobiano adequado, situação na qual, se recomenda consultoria com a infectologista.

O descalonamento do antimicrobiano após identificação do patógeno e do seu perfil de sensibilidade é fortemente recomendado, e passa a fazer parte desse protocolo.

A consultoria com a equipe da infectologia é sugerida quando:

- Febre persistente > 48-72h;
- Neutropenia prolongada (< 500 neutrófilos por > 7 dias);
- Germes multirresistentes isolados;
- Necessidade de transferência para o CTI;

A diretriz institucional é de que TODO paciente neutropênico febril está frente a uma complicação do tratamento oncológico e que, portanto, tem indicação de cuidados intensivos quando a sua condição clínica assim demandar. Abaixo, seguem listados os critérios para transferência do paciente para o CTI:

- PAS < 90mmHg.;
- Queda da PAS > 40mmHg. a partir do basal
- Pressão Arterial Média (PAM) < 70mmHg.;
- SatO₂ < 92%, após manejo clínico;
- Lactato > limite superior da normalidade
- Sinais de mau-perfusão: extremidades frias, oligúria;
- Evidência de deterioração clínica.

Em virtude de ausência de evidência de impacto sobre a mortalidade, o uso de fatores estimuladores de colônias fica a critério do oncologista assistente, não pertencendo ao escopo do protocolo assistencial.

O isolamento do paciente neutropênico febril prevê os seguintes cuidados:

- Quarto privativo;
- Higiene das mãos com solução alcoólica ou água + clorexidine degermante 2%;
- Não recomendada dieta com alimentos “*in natura*”;

- Não aconselhado contato com profissionais com sintomas de infecções transmissíveis por vias aéreas ou contato.

5.7 VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS

Todas as informações clínicas dos pacientes que foram incluídos no protocolo de neutropenia febril foram coletadas a partir da revisão do prontuário médico eletrônico. As variáveis foram coletadas de forma retrospectiva e estão detalhadas no Instrumento de Coleta de Dados (Anexo IV). Após a coleta das variáveis os dados foram digitados no programa Excel para posterior análise estatística.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O perfil epidemiológico dos pacientes foi sumarizado descritivamente. Variáveis categóricas serão apresentadas como frequência total de eventos e suas ocorrências e percentuais. Análises inferenciais exploratórias foram procedidas pelo teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Já as variáveis numéricas com distribuição simétrica serão descritas a partir da média e desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student, enquanto aquelas com distribuição assimétrica serão apresentadas a partir de suas medianas e intervalos interquartis e comparadas com o teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney. Todas as comparações realizadas neste estudo consideram testes bicaudados tendo 5% como limiar de significância. Para análise multivariável, será utilizado o modelo de regressão logística tendo como desfecho alta hospitalar e preditores variáveis clínico-patológicas de interesse (idade, sexo, tipo de neoplasia, MASCC, cultura bacteriana, grau de neutropenia e tempo porta-antibiótico). Devido ao caráter exploratório das análises inferenciais, não serão procedidas correções para comparações múltiplas.

Desfechos considerados de interesse para esse protocolo incluem:

- (1) Tempo porta-antibiótico: definido como o período de tempo decorrido desde que o paciente chega à emergência e seleciona a opção no TOTEM – ONCOLOGIA febre + quimioterapia/radioterapia, até a administração efetivamente da primeira dose de antibioticoterapia.

- (2) Coeficiente de pacientes transferidos para o CTI: número total de pacientes transferidos para CTI em qualquer momento da internação dividido pelo número total de pacientes incluídos no protocolo (referencia: até 8%)
- (3) Taxa de Mortalidade: número total de óbitos durante a internação dividido pelo número total de pacientes incluídos no protocolo)
- (4) Tempo de Hospitalização: tempo contado em dias a partir do dia da internação até a alta hospitalar

Os dados coletados foram digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 18.0 para análise estatística.

5.9 CÁLCULO AMOSTRAL

Em virtude de este ser um estudo epidemiológico descritivo, que inclui toda a população elegível, não foi procedido cálculo de tamanho de amostra. Todos os indivíduos avaliados no setor de emergência do Hospital Mãe de Deus a partir da data de implantação do protocolo até o dia 14 de agosto de 2016 (data do fechamento dos dados para análise) foram arrolados, configurando portanto uma amostra por conveniência.

5.10 ASPECTOS ÉTICOS

Neste estudo foi solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, pois a pesquisa não implicou em interação ou intervenção com os pacientes, não apresentando nenhum tipo de risco aos indivíduos. Os pesquisadores assinaram um termo de responsabilidade, preservando a confidencialidade dos dados coletados.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS conforme a resolução 466/2012 que regula a ética e a pesquisa no Brasil e a Norma Operacional n ° 001 de 2013 do CNS, tendo sido aprovado sob o número 1.881.512.

5.11 FINANCIAMENTO

O presente estudo foi desenvolvido com apoio financeiro dos autores, sem a necessidade de verbas externas.

6 RESULTADOS

No período de 15 de setembro de 2014 à 14 de agosto de 2016, 212 pacientes em tratamento oncológico foram avaliados na emergência do Hospital Mãe de Deus com queixa de febre. Estes pacientes foram triados a partir do protocolo de neutropenia febril da instituição. Em relação às características gerais desta população (**Tabela 1**), observou-se que 82 (40,6%) apresentavam 3º grau completo, 196 (95,1%) eram brancos, 116 (54,7%) mulheres, e a idade média foi de 61,6 anos ($DP \pm 17,1$). No que diz respeito à história médica pregressa, 68 (32,1%) não apresentavam qualquer comorbidade associada, e 48 (22,6%) eram hipertensos. O sítio primário mais frequente foi linfoma 53 (25,5%), seguido de neoplasia de mama 31 (14,9%) e neoplasia colorretal 22 (10,9%) (**Tabela 2**). Quanto a estabilidade clínica avaliada na chegada à emergência através da aferição dos sinais vitais, HGT e avaliação da oximetria de pulso, 157 (91,3%) pacientes apresentavam critérios de estabilidade clínica. A partir do momento em que o paciente era definido com não neutropênico febril, o mesmo seguia o fluxo de atendimento do setor de emergência, e, portanto, pode ter realizado exames conforme critério do médico emergencista (**Tabela 3**).

Tabela 1. Características Gerais da População em Estudo

Característica	N=212
Idade (anos) (DP)	61,6±17,1
Sexo (%)	
Masculino	96 (45,3)
Feminino	116 (54,7)
Cor da Pele (%)	
Branca	196 (95,1)
Preta	6 (2,9)
Outra	4 (1,9)
Perdas	6
Grau Escolarização (%)	
Ensino Fundamental Incompleto	6 (3)
Ensino Fundamental Completo	18 (8,9)
Ensino Médio Incompleto	6 (3)
Ensino Médio Completo	78 (38,6)
Ensino Superior Incompleto	12 (5,9)
Ensino Superior Completo	82 (40,6)
Perdas	10
Comorbidades (%) *	
Hipertensão Arterial	48 (22,6)
Diabetes Mellitus	18(8,5)
DPOC	13 (6,1)
HIV/AIDS	2 (0,9)
Outra	69 (32,5)
Nenhuma	68 (32,1)
Estabilidade Clínica na Chegada (%)	
Sim	157 (91,3)
Não	15 (8,7)
Perdas	40
Quimioterapia nos Últimos 30 Dias (%)	
Sim	195 (97,5)
Não	5 (2,5)
Perdas	12
Radioterapia nos Últimos 30 Dias (%)	
Sim	26 (13,2)
Não	171 (86,8)
Perdas	15
Uso de Antibiótico nos Últimos 3 Meses (incluindo Ciprofloxacina profilática) (%)	
Sim	50 (41)
Não	72 (59)
Perdas	90

Nota: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV: vírus da imunodeficiência humana; AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida; DP: desvio padrão. *Escolha Múltipla.

Fonte: A autora, 2017.

Tabela 2. Sítio Primário das Neoplasias (População Geral)

Sítio Primário do Tumor*	N (%)
Cabeça/Pescoço	3 (1,4)
Bexiga	3 (1,4)
Colo do Útero	2 (1)
Cólon/Reto/Intestino Delgado	22 (10,6)
Endométrio	2 (1)
Esôfago	1 (0,5)
Estômago	5 (2,4)
Carcinoma Hepatocelular	2 (1)
Leucemia	8 (3,8)
Linfoma	53 (25,5)
Mama	31 (14,9)
Melanoma	3 (1,4)
Neoplasia de Sítio Indeterminado	2 (1)
Outro	19 (9,1)
Ovário	8 (3,8)
Pâncreas/Trato Biliar	9 (4,3)
Próstata	5 (2,4)
Pulmão	18 (8,7)
Rim	5 (2,4)
Sarcoma	3 (1,4)
Testículo	4 (1,9)

*Escolha múltipla.
 Fonte: A autora, 2017.

Tabela 3. Resultados da Avaliação Inicial da População em Estudo

Características	N =212 (%)
Neutropenia	
Sim	68 (32,1)
Não	144 (67,9)
Presença de Anemia	
Sim	174 (82,1)
Não	38 (17,9)
Grau de Anemia* (n=174)	
Grau 1	85 (48,9)
Grau 2	66 (37,9)
Grau 3	21 (12,1)
Grau 4	2 (1,1)
Trombocitopenia	
Sim	91 (43,3)
Não	119 (56,7)
Perdas	2
Grau de Trombocitopenia* (n=91)	
Grau 1	45 (49,5)
Grau 2	17 (18,7)
Grau 3	19 (20,9)
Grau 4	10 (11)
Exame Qualitativo de Urina	
Infeccioso	35 (22)
Não Infeccioso	124 (78)
Perdas	53
Urocultura	
Positiva	19 (13,5)
Negativa	122 (86,5)
Perdas	71
Hemocultura (Sangue Periférico)	
Positiva	25 (18,2)
Negativa	112 (81,8)
Perdas	75
Hemocultura (Catéter Central) (n=48)	
Positiva	6 (12,5)
Negativa	42 (87,5)

* Graduação conforme CTCAE – *Common Terminology Criteria Adverse Events* 4.1 (Anexo II)

Fonte: A autora, 2017.

Do total de pacientes triados (N=212) pelo protocolo de neutropenia, 68 (32,1%) apresentavam neutropenia febril. Dentre estes pacientes, 35 (51,5%) eram homens, 29 (42,6%) não apresentavam quaisquer comorbidades e 14 (20,6%) eram hipertensos. A grande maioria desta população (85,9%) foi considerada estável na chegada ao hospital. A idade média deste grupo foi 59,5 (DP±17,1) anos (**Tabela 4**). Em relação ao sítio primário, 28 (41,2%) apresentavam neoplasias hematológicas (linfoma ou leucemia) e 12 (17,6%), câncer de mama (**Tabela 5**). Toxicidade hematológica significativa, definida como graus 3 e 4, foi observada em 57 (83,8%) pacientes com neutropenia, em 20 (42,5%) pacientes com plaquetopenia e em 14 (23,3%) com anemia (**Tabela 6**). Demais características da população geral encontram-se nas tabelas 1 a 3 e dos neutropênicos nas tabelas 4 a 6.

Tabela 4. Características Gerais da População de Neutropênicos Febris em Atendimento no Setor de Emergência

Características	N=68
Idade (anos) (DP)	59,5 (±18,7)
Sexo (%)	
Masculino	35 (51,5)
Feminino	33 (48,5)
Comorbidades* (%)	
Hipertensão Arterial	14 (20,6)
Diabetes Mellitus	5 (7,4)
DPOC	1 (1,5)
HIV/AIDS	2 (2,9)
Outra	21 (30,9)
Nenhuma	29 (42,6)
Estabilidade Clínica na Chegada (%)	
Sim	55 (85,9)
Não	9 (14,1)
Perdas	4
Tempo entre Episódio Febril e Chegada à Emergência (horas) (n=37)**	15 (4,5-72; 1;168)
Quimioterapia nos Últimos 30 Dias (%)	
Sim	65 (100)
Perdas	3
Radioterapia nos Últimos 30 Dias (%)	
Sim	6 (9,1)
Não	60 (90,9)
Perdas	2
Pesquisa de Foco Infeccioso* (%)	
Sem Suspeita de Foco	17 (21)
Cateter Totalmente Implantável (Portocath)	5 (6,2)
Trato Urinário	7 (8,6)
Orofaringe	12 (14,8)
Otite	1 (1,2)
Pulmonar	21 (25,9)
Gastrointestinal	14 (17,3)
Pele (inclui região perianal)	1 (1,2)
Outro	3 (3,7)
Uso de Antibiótico nos Últimos 3 Meses (incluindo uso profilático de Ciprofloxacino) (%)	
Sim	20 (46,5)
Não	23 (53,5)
Perdas	25
Candidato a Tratamento Ambulatorial (%)***	
Sim	17 (29,3)
Não	41 (70,7)
Perdas	10

Nota: HIV: vírus da imunodeficiência humana; AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. *Escolha múltipla. **Demais pacientes (n=31) considerados perda.***Avaliação clínica inicial.

Fonte: A autora, 2017.

Tabela 5. Sítio Primário das Neoplasias (População de Neutropênicos Febris)

Sítio Primário do Tumor*	N (%)
Cabeça/Pescoço	1 (1,5)
Bexiga	1 (1,5)
Cólon/Reto/Intestino Delgado	2 (2,9)
Estômago	1 (1,5)
Leucemias	6 (8,8)
Linfomas	22 (32,4)
Mama	12 (17,6)
Melanoma	1 (1,5)
Neoplasia de Sítio Indeterminado	1 (1,5)
Outro	11 (16,2)
Pâncreas/Trato Biliar	2 (2,9)
Pulmão	4 (5,9)
Sarcoma	2 (2,9)
Testículo	2 (2,9)

*Escolha múltipla.
 Fonte: A autora, 2017.

Tabela 6. Resultados da Avaliação Inicial da População de Neutropênicos Febris

Característica	N=68 (%)
Grau da Neutropenia*	
Grau 1	3 (4,4)
Grau 2	8 (11,8)
Grau 3	13 (19,1)
Grau 4	44 (64,7)
Presença de Anemia	
Sim	60 (88,2)
Não	8 (11,8)
Grau de Anemia* (n=60)	
Grau 1	24 (40)
Grau 2	22 (36,7)
Grau 3	12 (20)
Grau 4	2 (3,3)
Trombocitopenia	
Sim	47 (69,1)
Não	21 (30,9)
Grau de Trombocitopenia* (n=47)	
Grau 1	21 (44,7)
Grau 2	6 (12,8)
Grau 3	12 (25,5)
Grau 4	8 (17)
Rx de Tórax	
Normal	23 (37,7)
Alterações não associadas com infecção	26 (42,6)
Alterações compatíveis com infecção pulmonar	12 (19,7)
Perdas	7
Creatinina Sérica (mg/dl) (n=64) **	0,96 (IIQ 0,81- 1,21; 0,44; 3,4)
Lactato (mg/dl) (n=33) **	1,3 (IIQ 0,9-2,5; 0,5; 10,2)
Exame Qualitativo de Urina	
Infeccioso	5 (9,4)
Não Infeccioso	48 (90,6)
Perdas	15
Urocultura	
Positiva	3 (6)
Negativa	47 (94)
Perdas	18
Hemocultura (Sangue Periférico)	
Positiva	13 (21,7)
Negativa	47 (78,3)
Perdas	8
Hemocultura (Cateter Central) (n=20)	
Positivo	3 (15)
Negativo	17 (85)

* Graduação conforme CTCAE - *Common Terminology Criteria Adverse Events* 4.1 (Anexo II). ** Demais pacientes considerados perda.

Fonte: A autora, 2017.

Na avaliação clínica inicial, baseada na avaliação médica com anamnese e exame físico, foco pulmonar foi o sítio de infecção mais comumente suspeitado pelo médico que prestou o primeiro atendimento na emergência, contabilizando 21 (25,9%) casos (**Tabela 4**), dos quais 12 apresentavam alteração no Rx de tórax. A hemocultura periférica foi realizada em 60 pacientes, resultando positiva em 13 (**Tabela 6**).

O escore MASCC foi avaliado em 57 pacientes com neutropenia febril (11 perdas), com mediana de 22 (Intervalo Inter-Quartil (IIQ) 19-25; mínimo 9; máximo

27), lembrando que a maioria dos pacientes havia sido considerada estável na avaliação médica inicial. Ao estratificarmos a população encontramos 36 (63,2%) pacientes com escore de MASCC \geq 21, caracterizando-se como baixo risco, e 21 (36,8%) com escore de MASCC $<$ 21 significando alto risco (**Tabela 7**).

A grande maioria dos pacientes com neutropenia febril foi internada (89,7%), dos quais apenas 8 (11,8%) apresentaram critérios para indicação imediata de tratamento em centro de terapia intensiva. O tratamento ambulatorial foi realizado em um número restrito de pacientes – 7 (10,3%) (**Tabela 7**).

Tabela 7. Estratificação e Desfechos da População de Neutropênicos Febris

N=68	
MASCC (n=57) *	22 (IIQ 19-25; 9; 27)
MASCC \geq 21	36 (63,2)
MASCC $<$ 21	21 (36,8)
Conduta	
Tratamento Ambulatorial	7 (10,3)
Internação Hospitalar (sem indicação de CTI)	53 (77,9)
Internação Hospitalar (com indicação de CTI)	8 (11,8)
Tempo de Internação (dias)	8 (IIQ 4,5-16,5; 2; 52)
Desfecho dos Pacientes Internados (n=61)	
Alta Hospitalar	47 (77)
Óbito	14 (23)
Causa do Óbito (n=14)	
Associado à Neutropenia Febril	11 (78,6%)
Não Associado à Neutropenia Febril	3 (21,4%)
Desfecho dos Pacientes Tratados Ambulatorialmente (n=7)	
Resolução da Neutropenia Febril	5 (100)
Internação Hospitalar	0 (0)
Internação Hospitalar com Óbito	0 (0)
Perdas	2

Nota: MASCC: *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*. *Demais pacientes considerados perda
Fonte: A autora, 2017.

Ao avaliarmos o tratamento realizado, 37 (60,7%) pacientes receberam cefepime como primeiro esquema antimicrobiano, e em 21 (34,4%) pacientes foi associado vancomicina no mesmo momento. Dos pacientes que foram hospitalizados para tratamento 5 (8,2%) receberam antibióticos considerados inadequados para o tratamento. Além disso 4 (9,3%) necessitaram trocar o uso de cefepime por meropenem devido a indicação inicial equivocada segundo as orientações estabelecidas para escolha do antimicrobiano pelo protocolo institucional, e 7 (18,9%) trocaram por evolução desfavorável. Durante curso da antibioticoterapia, foi necessário adicionar vancomicina a 17 pacientes (81% daqueles que não receberam de imediato) (**Tabela 8**).

Tabela 8. Manejo da População de Neutropênicos Febris Durante Hospitalização

Variáveis	N=61
Antibiótico Inicial	
Cefepime	37 (60,7)
Meropenem	16 (26,2)
Outro	3 (4,9)
Tratamento Inadequado	5 (8,2)
Associação Imediata de Vancomicina	
Não	40 (65,6)
Sim	21 (34,4)
Tempo Porta-Antibiótico (min) (IIQ)	140 (IIQ 94-231; mín 18, máx 1263)
≤ 60 min	11 (18,6)
61 – 120 min	15 (25,4)
121 – 180 min	11 (18,6)
181 – 240 min	9 (15,2)
≥ 241 min	13 (22)
Perdas	2
Suspensão do Cefepime e Início de Meropenem (n=37)	
Não	26 (70,3)
Sim – evolução desfavorável	7 (18,9)
Sim – prescrição inapropriada do antibiótico inicial	4 (10,8)
Inclusão Posterior de Vancomicina (n=21)	
Sim	17 (81)
Não	4 (19)
Necessidade de CTI Durante Internação	
Sim	18 (30)
Não	42 (70)
Perdas	1
Tempo da Admissão até CTI (horas) (n=18)	120 (IIQ 16,5-296; mín 3, máx 713)
≤ 24 horas	6 (33,3)
≥ 24 horas	12 (66,7)
Tempo (dias) de Permanência na CTI (n=18)	8 (IIQ 3-13,25; 1; 31)
Uso de Antifúngico durante Hospitalização	
Sim	10 (16,7)
Não	50 (83,3)
Perdas	1
Uso de Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos durante Hospitalização	
Sim	35 (58,3)
Não	25 (41,7)
Perda	1

Nota: CTI: centro de tratamento intensivo.

Fonte: A autora, 2017.

O tempo mediano entre a chegada do paciente no setor de emergência e a efetiva administração do antibiótico foi de 140 minutos (IIQ 94-231; mínimo 18; máximo 1263), sendo que 11 (18,6%) pacientes receberam o tratamento num intervalo < 60 min, e a maioria 63,3% (37 pacientes) em < 180 min (**Tabela 8**).

Quanto à evolução do quadro clínico, percebeu-se que o coeficiente de pacientes transferidos para o CTI ao longo da internação foi de 30% (18 de 60 pacientes avaliáveis). A maioria (58,3%) dos pacientes recebeu fator de crescimento de

granulócitos como terapia adjuvante durante a internação, mesmo esse não fazendo parte do protocolo assistencial, e a decisão estando aos cuidados do médico assistente (**Tabela 8**).

Em relação ao desfecho alta hospitalar e óbito, 47 pacientes (77,0%) receberam alta hospitalar e 14 (23,0%) evoluíram para óbito. O tempo mediano de internação foi de 8 dias (IIQ 4,5-16,5; mínimo 2; máximo 52). Dos pacientes que foram tratados a nível ambulatorial (7 pacientes), 5 apresentaram resolução da neutropenia febril, e 2 perderam seguimento. Dos pacientes que evoluíram a óbito, 11 (78,6%) apresentaram o desfecho por uma complicação da neutropenia febril, e no restante (3 pacientes) o óbito não esteve associado a mesma (dois deles evoluíram a óbito por progressão neoplásica, e o terceiro por disfunção hepática) (**Tabela 7**).

No que diz respeito a relação do TPA e a taxa de mortalidade, não foi possível encontrar nenhuma relação estatisticamente significativa.

A análise univariada identificou que ter 65 anos ou mais não estava relacionado com maior chance de neutropenia, $OR=0,77$ (IC 95%: 0,43-1,37) $p=0,378$, assim como não houve diferença entre o gênero, e em ter ou não comorbidades associadas na predição de neutropenia para os pacientes oncológicos com febre que procuraram a emergência. Apresentar-se com quadro clínico instável na chegada à emergência não esteve associado a uma maior probabilidade do paciente estar com contagem de neutrófilos reduzida $OR=2,60$ (IC 95%: 0,69-9,82) $p=0,159$ (Tabela 9).

O sítio primário da neoplasia parece influenciar quando estratificamos em neoplasias hematológicas ou sólidas. Os pacientes com neoplasia hematológica em tratamento oncológico ao chegarem à emergência com febre, tem maior risco de estarem neutropênicos $OR=3,41$ (IC 95%: 1,52-7,65) $p=0,003$, quando comparados com pacientes com diagnóstico de tumores sólidos nesta situação (análise por regressão logística). A presença de outra toxicidade hematológica (anemia e plaquetopenia) associada à neutropenia também parecia estar associada a uma maior probabilidade de neutropenia, porém esse achado não foi confirmado na análise por regressão multivariada $OR=2,98$ (IC 95%: 0,73-12,18) $p=0,129$ (**Tabela 9**).

Tabela 9. Relação Entre Características Clínicas e o Diagnóstico de Neutropenia

Variáveis Predictoras	Odds ratio (95% IC)	p
Comorbidades		
Não	Referência	
Sim	0.59 (0.28-1.25)	0.168
Estabilidade Clínica		
Sim	Referência	
Não	2.60 (0.69-9.82)	0.159
Tumor Primário		
Não Hematológico	Referência	
Hematológico	3.41 (1.52-7.65)	0.003
Toxicidade Hematológica Associada (anemia ou plaquetopenia)		
Não	Referência	
Sim	2.98 (0.73-12.18)	0.129

Análise por regressão logística multivariada: *Variável de Desfecho – Neutropenia*
 Fonte: A autora, 2017

No que diz respeito as variáveis possivelmente predictoras de alta hospitalar ou óbito, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação as variáveis sexo, idade, tipo de tumor (hematológico x sólido), culturais positivos, grau de neutropenia e nem mesmo no TPA. Entretanto a mediana do escore MASCC foi superior no grupo que recebeu alta hospitalar quando comparado com o grupo que evolui para óbito, com OR=0,69 (IC 95% 0,51 - 0,94) e $p=0,017$ (dados confirmados por regressão logística multivariada), (**Tabela 10**).

Na nossa amostra 10% dos pacientes com escore MASCC ≥ 21 foram a óbito, e 35% daqueles com escore < 21 , sem diferenças estatisticamente significativas. Assim como não foi encontrada diferença estatística em relação a necessidade de CTI e tempo de internação conforme o escore MASCC (**Tabela 11**).

Tabela 10. Preditores de Alta Hospitalar em Pacientes com Neutropenia Febril

	Dados por grupo		Regressão logística univariada		Regressão logística multivariável	
	Alta hospitalar (n=47)	Óbitos (n=14)	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Sexo*				0,066		
Masculino	20 (42,6)	10 (71,4%)	1			
Feminino	27 (57,4%)	4 (28,6%)	0,296 (0,081 - 1,083)			
Idade (média±DP)	59,3±18,38	65,79±15,4	1,023 (0,985 - 1,062)	0,235		
Tumor hematológico				0,904		
Sim	21 (44,7%)	6 (42,9%)	1			
Não	26 (55,3%)	8 (57,1%)	1,07 (0,323 - 3,592)			
Cultura positiva				0,199		
Sim	9 (19,1%)	6 (42,9%)	1			
Não	10 (21,3%)	2 (14,3%)	0,3 (0,048 - 1,882)			
Ignorado	28 (59,6%)	6 (42,9%)	-			
MASCC* (mediana - IIQ 25 - 75)	23,5 (19 - 25)	14,5 (10 - 22,5)	0,786 (0,671 - 0,920)	0,003	0,694 (0,514 - 0,936)	0,017
Grau da neutropenia**						
1	2 (4,3%)	0	—			
2	2 (4,3%)	3 (21,4%)				
3	9 (19,1%)	1 (7,1%)				
4	34 (72,3%)	10 (71,4%)				
Tempo porta-antibiótico (min) (mediana (IIC 25 - 75))	138 (80,5 - 234)	148 (104 - 233,25)	1,0 (0,997 - 1,003)	0,979		

Nota: MASCC - "Multinational Association for Supportive Care in Cancer" (Anexo I); IIQ - Intervalo Interquartil.

*Variáveis inseridas no modelo de regressão multivariada

**Graduação conforme CTCAE - Common Terminology Criteria Adverse Events 4.1 (Anexo II)

Fonte: A autora, 2017.

Tabela 11. Desfechos Clínicos nos Neutropênicos Febris Hospitalizados Conforme Escore MASCC

	*MASCC < 21 (n=21)	*MASCC ≥ 21 (n=36)	p
Pacientes Internados			0,067***
Alta	13 (65%)	27 (90%)	
Óbito	7 (35%)	3 (10%)	
Tempo até alta/óbito (dias) (média±DP)	11,9±8,2	11,03±10,4	0,382**
Necessidade de Internação CTI			0,057***
Não	11 (55%)	23 (82,1%)	
Sim	9 (45%)	5 (17,9%)	
Tempo internação CTI (dias) (média±DP)	8,56±6	12,4±11,9	0,797**

* 57 pacientes com escore MASCC avaliado: destes 7 pacientes foram tratados ambulatorialmente, 1 com MASCC < 21, e 6 com MASCC ≥ 21.

** Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes

*** Teste exato de Fischer

Nota: Nem todos pacientes com necessidade de transferência para CTI tiveram seu MASCC escore descritos.

Fonte: A autora, 2017.

7 DISCUSSÃO

A evolução principalmente no diagnóstico e tratamento do câncer, ao longo dos últimos anos, nos permite dizer que o mesmo é um dos problemas mais relevantes em termos de saúde pública e privada. A estimativa mundial realizada pelo Globocan/Iarc em 2012 é que 60% dos 14 milhões de casos novos esperados ocorrerão nos países em desenvolvimento (Ferlay *et al.*, 2015; Yapici *et al.*, 2016). Fica claro com esses dados que o monitoramento da morbimortalidade por câncer deve ser incorporado na rotina de forma a ser considerado instrumento essencial para o estabelecimento de novas estratégias e diretrizes que visem melhorar os desfechos associados.

A neutropenia é um dos eventos adversos mais graves relacionados aos agentes quimioterápicos. Considerando o risco de morbidade e mortalidade relacionado à neutropenia febril, o prazo até o efetivo tratamento é uma área de significativo interesse (Rosa e Goldani, 2014b; Pathak *et al.*, 2015; Kapil *et al.*, 2016). Tem sido estudado o impacto da implementação de alterações no manejo destes pacientes, incluindo novas estratégias na identificação precoce e mudança no fluxograma de triagem (Kapil *et al.*, 2016).

Gerar dados locais sobre incidência, tratamento e suas toxicidades, é de fundamental importância. Com o claro aumento no número de casos novos, espera-se consequentemente um maior número de pacientes em tratamento quimioterápico ou radioterápico. Mesmo que nos últimos anos o surgimento de novos tratamentos oncológicos como drogas alvo e a imunoterapia, tenham demonstrado uma incidência menor de eventos adversos, a grande maioria dos pacientes ainda se beneficia de quimioterapia em detrimento destes, e consequentemente seguem em risco de desenvolver as toxicidades relacionadas.

O presente estudo que teve por objetivo analisar o perfil epidemiológico dos pacientes oncológicos com suspeita de neutropenia febril assim como o manejo e os desfechos relacionados a esta condição, se justifica perante todos aspectos descritos acima. Definir quais devem ser as condutas a serem priorizadas e aprimoradas e quais as estratégias para reduzirmos o impacto deste evento segue um desafio para várias instituições.

Os pacientes com neutropenia febril constituem uma população heterogênea com riscos variáveis de desenvolver complicações, sendo que nem todos os pacientes

que a manifestam exigem tratamento intensivo que configure hospitalização e antibiótico intravenoso (Practice *et al.*; Ettinger *et al.*, 2016; Klastersky *et al.*, 2016). Estratégias alternativas de tratamento, como a alta hospitalar precoce ou o tratamento ambulatorial com antibióticos orais, devem ser consideradas entre pacientes com neutropenia febril de baixo risco (conforme critérios de estratificação utilizados), o que pode levar potencialmente a economia de recursos, melhora na qualidade de vida, e redução na incidência de infecções nosocomiais associadas (Klastersky *et al.*, 2016). Além disso, identificar fatores que possam predizer quais são os pacientes oncológicos com febre que procuram a emergência que de fato apresentam neutropenia ainda é um desafio não resolvido.

Da população deste estudo, composta de 212 pacientes oncológicos que procuraram a emergência com febre, a vasta maioria era de pacientes brancos, representando a população da região Sul do país, onde 81,5% da população é de raça branca (Ibge, 2009).

Não existem dados na literatura que caracterizem a porcentagem de pacientes com suspeita de neutropenia febril avaliados no setor de emergência que realmente apresentam o diagnóstico. Por essa razão, se faz importante trabalharmos na identificação de preditores. Neste estudo 32,1% dos pacientes apresentam neutropenia na chegada ao hospital.

O sítio oncológico primário mais frequente tanto na população geral (25,5%) como na população de neutropênicos febris (41,2%) foi de neoplasias hematológicas (linfoma e leucemia). Esses dados corroboram o que encontramos na literatura, afirmando que a porcentagem de pacientes que evolui com neutropenia febril é maior nas neoplasias hematológicas, provavelmente secundário aos esquemas quimioterápicos utilizados que na sua maioria são mais mielotóxicos. Entretanto, este achado também pode representar um perfil de pacientes tratados na instituição em questão.

Nesse estudo procurou-se identificar potenciais fatores que pudessem ser preditivos no diagnóstico de neutropenia nos pacientes em avaliação, como idade, gênero, comorbidades, estabilidade clínica, sítio primário da neoplasia e presença de outra toxicidade hematológica associada. As análises demonstraram que apenas apresentar sítio primário hematológico (linfoma e leucemia) pode ser considerado preditor do diagnóstico de neutropenia em pacientes oncológicos com febre que

procuraram o setor de emergência do Hospital Mãe de Deus, com OR = 3,41 (IC 95%: 1,52-7,65) $p = 0,003$.

Apesar da grande maioria dos pacientes neutropênicos febris (85,9%) terem sido considerados estáveis na chegada ao hospital, com mediana de 22 no escore MASCC, configurando baixo risco, 89,7% deles foram hospitalizados para tratamento. Apenas 8 (11,8%) pacientes tiveram indicação de transferência imediata para CTI. Esses dados sugerem que é necessária uma melhor capacitação da equipe médica e de enfermagem quanto aos critérios que determinam a necessidade de tratamento intra-hospitalar.

Ao longo dos anos, inúmeros estudos buscaram desenvolver modelos prognósticos para estratificar o risco de desenvolver complicações graves entre pacientes neutropênicos febris (Klastersky, J. *et al.*, 2000; Carmona-Bayonas *et al.*, 2015). O modelo de Talcott foi o primeiro desenvolvido e validado em 1988 (Talcott *et al.*, 1988). Reconhecido como uma evolução no modelo de Talcott, o índice de risco da Associação Multinacional de Atendimento ao Câncer (MASCC) foi desenvolvido (Klastersky, Jean *et al.*, 2000) e tem sido amplamente utilizado como modelo prognóstico para identificar pacientes com neutropenia febril de baixo risco, conforme já mencionado anteriormente (Uys *et al.*, 2004). Apesar disto, sua especificidade é relativamente baixa e requer melhorias (Klastersky e Paesmans, 2013).

Nesta análise, os resultados permitiram confirmar o valor prognóstico do escore de MASCC que havia sido determinado anteriormente. Esta ferramenta foi inicialmente desenvolvida não levando em consideração especificamente pacientes avaliados em setores de emergência. Mesmo assim, na nossa população o escore MASCC foi estatisticamente superior no grupo de pacientes que recebeu alta hospitalar quando comparado com os pacientes que evoluíram para óbito, confirmando que ter escore mais elevado é fator protetor OR=0,69 (IC 95% 0,51 - 0,94) e $p=0,017$.

Os numerosos modelos prognósticos que nos auxiliam a estratificar estes pacientes em potencialmente de maior ou menor risco, devem ser questionados e revistos, uma vez que na sua maioria foram criados e aplicados em países desenvolvidos (Wang *et al.*, 2017). Hoje, nosso estudo nos possibilitou traçar um perfil e ter acesso a dados de uma população nunca antes estudada. O escore de MASCC, no presente estudo, além de ter sido aplicado em um país em desenvolvimento, ainda serviu como ferramenta de estratificação de risco em pacientes assistidos na emergência de um hospital terciário.

Pesquisadores identificaram previamente a contagem absoluta de neutrófilos e monócitos, o grau de febre, a presença de bacteremia, sepse, hipotensão, infecção fúngica invasiva, radiografia de tórax anormal, idade e duração da neutropenia como fatores de risco para morbidade e mortalidade (Klaassen *et al.*, 2000). No entanto, a maioria desses estudos provém de países desenvolvidos. Os modelos de pontuação de risco nesses cenários podem não ser aplicáveis aos pacientes de países em desenvolvimento devido às diferenças no status socioeconômico, cuidados de suporte, meio ambiente, raça, etnia e recursos limitados. No nosso estudo os pacientes com grau de neutropenia mais severos não parecem ter apresentado maior risco de morte. Além das considerações anteriores, as taxas de complicações e mortalidade nos países em desenvolvimento são maiores e a estrutura de atendimento é muitas vezes comprometida, resultando em maior morbimortalidade (Oberoi *et al.*, 2017). Este é um dos motivos que pode justificar uma mortalidade nesta população acima do esperado na literatura, mesmo em um hospital terciário de alta complexidade, e com vasta experiência no tratamento de pacientes oncológicos.

A literatura nos mostra que 2 a 8% dos pacientes com neutropenia febril necessitam transferência para CTI (Cullen *et al.*, 2005). Na nossa população 30% dos pacientes necessitou de tratamento intensivo em algum momento da internação. Essa diferença talvez possa estar relacionada ao fato de que a porcentagem de pacientes de alto risco (escore MASCC < 21) no nosso estudo foi superior (36,8%) ao encontrado na literatura que é em torno de 12% (Yapici *et al.*, 2016).

Quando avaliado os desfechos alta hospitalar e óbito percebemos que 23% da amostra de neutropênicos evoluiu para óbito, enquanto o que esperávamos era algo em torno de 5% de mortalidade em tumores sólidos, e 11% em tumores hematológicos (De Naurois *et al.*, 2010). Esses dados corroboram que as taxas de mortalidade são variáveis entre as populações, e por vezes mais altas em países em desenvolvimento (Oberoi *et al.*, 2017). Nesse cenário seria importante podermos caracterizar os pacientes que morreram conforme esquema quimioterápico utilizado, foco infeccioso, estágio clínico da neoplasia, e comorbidades prévias. Na avaliação geral destas variáveis não encontramos relações estatisticamente significativas, mas vale ressaltar que o esquema quimioterápico e o estágio da neoplasia não eram conhecidos.

A mortalidade ainda pode variar de acordo com o índice prognóstico utilizado: a partir de 3%, se a pontuação MASCC é ≥ 21 , podendo alcançar 36%, se a pontuação MASCC é <15 (Klastersky, J. *et al.*, 2000). Na nossa amostra o número de

pacientes que evoluiu para óbito foi também maior no grupo de alto risco, porém sem diferenças estatísticas.

O objetivo de iniciar a terapia com antibióticos empiricamente nos pacientes com neutropenia febril é com intuito de reduzir a morbimortalidade associada. Os quadros infecciosos podem evoluir rapidamente aumentando o risco de vida neste grupo de pacientes. As diretrizes de tratamento da ASCO e IDSA recomendam que a administração de antibióticos de amplo espectro seja realizada tão logo quanto possível após a confirmação diagnóstica, idealmente dentro de uma hora (Freifeld *et al.*, 2011; Flowers *et al.*, 2013). Um estudo recente em neutropênicos febris evidenciou que cada hora adicional de atraso na administração do antibiótico aumentou em 18% a mortalidade em 28 dias (Rosa e Goldani, 2014b). Apesar de não haver dúvida sobre o papel crucial do antimicrobiano nesse cenário, a importância de uma infusão precoce permanece controversa (De Naurois *et al.*, 2010; Freifeld *et al.*, 2011).

Vários estudos tem sido realizados com intuito de determinar o impacto desta conduta no manejo inicial da neutropenia febril avaliando o tempo porta-antibiótico dos pacientes atendidos no setor de emergência. Apesar das recomendações atuais sobre, auditorias realizadas em emergências evidenciaram que o tempo porta-antibiótico é maior que uma hora na maioria dos serviços (Keng *et al.*, 2015).

No presente estudo a mediana de tempo entre a chegada do paciente (seleção da opção no TOTEM) e a efetiva infusão do antibiótico foi de 140 min. Uma minoria dos pacientes (18,6%) recebeu o tratamento no tempo recomendado pelas diretrizes (< 60min). Na maioria (63,3%) dos casos o antibiótico foi administrado num período < 180min. Considerando os dados da literatura o desfecho encontrado é positivo no que se refere a capacidade de provermos o tratamento em tempo mediano abaixo das expectativas encontradas em outros estudos.

O tempo porta-antibiótico é considerado um resultado de qualidade de atendimento, com foco nos domínios de eficiência, pontualidade, segurança e eficácia (Fletcher *et al.*, 2013). O espaço curto entre a chegada do paciente e a infusão do antibiótico mostrou melhorar os resultados em pacientes com sepse e meningite bacteriana, bem como em pacientes transplantados de órgão sólidos com febre (Fletcher *et al.*, 2013). Apesar disso ainda existem dados conflitantes quanto a relação desta variável com melhora nos desfechos de interesse.

Szwajcer e colaboradores analisaram de forma retrospectiva 68 pacientes com neutropenia febril que procuraram a emergência de um hospital regional, e o tempo

médio desde a triagem até a administração de antibióticos foi de 5 h (1,23 a 22,8 h), e acabaram não encontrando nenhuma relação entre o atraso na administração de antibióticos e a mortalidade nestes pacientes (Szwajcer *et al.*, 2011), assim como na população em voga. Em outro estudo que analisou 1001 episódios de neutropenia febril prospectivamente, também, o tempo porta-antibiótico foi de 140min (IQR, 110-180min), e a administração precoce do antibiótico não foi associada a melhora dos desfechos relacionados a neutropenia febril, como mortalidade, sepse grave ou choque séptico (Ko, B. S. *et al.*, 2015).

Os nossos dados demonstram que a suspeita de foco infeccioso é bastante variável nesses pacientes, e ao analisar os dados laboratoriais e de imagem apenas 19,7% dos Rx tórax realizados apresentavam alterações compatíveis com infecção, e 21,7% das hemoculturas periféricas foram positivas. A maioria dos pacientes que desenvolvem febre durante a neutropenia não possui um sítio de infecção definido, o que muitas vezes dificulta a condução do tratamento.(Ko, B. S. *et al.*, 2015). Portanto é importante encontrarmos outros fatores que possam nos auxiliar no manejo destes pacientes.

Apesar deste estudo trazer dados importantes para uma realidade local, existem muitas limitações. Primeiro, esta é uma análise retrospectiva, de um estudo desenvolvido em um único hospital terciário de uma capital, e que, portanto, apresenta restrições quanto a coleta de dados e seleção dos pacientes. Um dos pontos é a definição de febre utilizada no protocolo assistencial de neutropenia febril e considerada critério de inclusão. Com objetivo de não excluir nenhum paciente com potencial risco de neutropenia, o relato de febre pelo paciente já foi considerado definidor desta. Além disso, a validade externa dos dados é questionável uma vez que o perfil dos pacientes oncológicos do Hospital Mãe de Deus pode não representar a população geral destes. O número de perdas devido a coleta retrospectiva dos dados também pode fazer que a validade interna seja questionada.

Mesmo assim, pode-se sugerir que a implementação do protocolo de neutropenia febril teve benefício na organização das condutas no setor administrativo, médico e de enfermagem, e pode ter gerado impacto positivo nesta população, quando levamos em consideração a mediana de tempo porta antibiótico local comparado com a maioria das séries da literatura. Estudos prospectivos, incluindo um maior número de pacientes e que envolvam mais de um hospital terciário são necessários para conclusões

de maior impacto na prática clínica.

Em resumo, fica claro que com o crescente contingente de pacientes oncológicos em tratamento teremos um grande número acometido por neutropenia febril. A potencial gravidade e os riscos advindos desta condição fazem com que a busca por medidas que possam melhorar os desfechos encontrados na literatura seja imprescindível. A padronização do atendimento a esses pacientes, assim como a qualificação da assistência prestada é ponto estratégico para o adequado manejo, e fundamental para que possamos desenvolver ferramentas locais que norteiem a tomada de decisões e identifiquem outros fatores preditivos e prognósticos.

REFERÊNCIAS

4.0, C. **Common Terminology Criteria Adverse Events:**
https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf p.

(NICE), N. I. F. H. C. E. **Prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients: Full needs assessment report** September 2012.

ANDRÉ, S. et al. Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. **Crit Care**, v. 14, n. 2, p. R68, 2010. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403164> >.

BASCH, E. E. A. *Symptom measurement in clinical trials*. . Conference on Clinical Cancer Research November, 2011.

BAUGH, C. W. et al. Emergency Department Management of Patients With Febrile Neutropenia: Guideline Concordant or Overly Aggressive? **Acad Emerg Med**, v. 24, n. 1, p. 83-91, Jan 2017. ISSN 1553-2712. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27611638> >.

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**, v. 33, n. 5, p. 465-71, Feb 2015. ISSN 1527-7755. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559804> >.

CLEELAND, C. S. et al. Reducing the toxicity of cancer therapy: recognizing needs, taking action. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 9, n. 8, p. 471-8, 07 2012. ISSN 1759-4782. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751283> >.

COURTNEY, D. M. et al. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. **Oncologist**, v. 12, n. 8, p. 1019-26, Aug 2007. ISSN 1083-7159. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766662> >.

CULLEN, M. et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. **N Engl J Med**, v. 353, n. 10, p. 988-98, Sep 2005. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148284> >.

DANTZER, R.; MEAGHER, M. W.; CLEELAND, C. S. Translational approaches to treatment-induced symptoms in cancer patients. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 9, n. 7, p. 414-26, May 2012. ISSN 1759-4782. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22641361> >.

DE NAUROIS, J. et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Ann Oncol**, v. 21 Suppl 5, p. v252-6, May 2010. ISSN 1569-8041. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555092> >.

DULISSE, B. et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. **J Med Econ**, v. 16, n. 6, p. 720-35, 2013. ISSN 1941-837X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23452298> >.

ETTINGER, D. S. et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 14, n. 3, p. 255-64, Mar 2016. ISSN 1540-1413. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957612> >.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-86, Mar 2015. ISSN 1097-0215. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842> >.

FLETCHER, M. et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. **Pediatr Blood Cancer**, v. 60, n. 8, p. 1299-306, Aug 2013. ISSN 1545-5017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23417978> >.

FLOWERS, C. R. et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 6, p. 794-810, Feb 2013. ISSN 1527-7755. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319691> >.

FREIFELD, A. G. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. **Clin Infect Dis**, v. 52, n. 4, p. e56-93, Feb 2011. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258094> >.

HANAHAN, D.; BERGERS, G.; BERGSLAND, E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. **J Clin Invest**, v. 105, n. 8, p. 1045-7, Apr 2000. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10772648> >.

IBGE, I. B. D. G. E. E.-. *População total e respectiva distribuição percentual, por cor ou raça, segundo as Grandes Regiões, Unidades da Federação e Regiões Metropolitanas - 2009* . 2009.

INCA, I. N. D. C. J. A. G. D. S.-. <http://www.inca.gov.br> 2016.

INSTITUTE, N. C. **Defining Cancer** 2014, June.

KAPIL, P. et al. Assessment of Fever Advisory Cards (FACs) as an Initiative to Improve Febrile Neutropenia Management in a Regional Cancer Center Emergency Department. **J Oncol Pract**, v. 12, n. 9, p. e858-63, Sep 2016. ISSN 1935-469X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27486160> >.

KENG, M. K. et al. Reducing Time to Antibiotic Administration for Febrile Neutropenia in the Emergency Department. **J Oncol Pract**, v. 11, n. 6, p. 450-5, Nov 2015. ISSN 1935-469X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26220930> >.

KERN, W. V. et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectious diseases group trial XV. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 9, p. 1149-56, Mar 2013. ISSN 1527-7755. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358983> >.

KLAASSEN, R. J. et al. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. **J Clin Oncol**, v. 18, n. 5, p. 1012-9, Mar 2000. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694551> >.

KLASTERSKY, J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. **Clin Infect Dis**, v. 39 Suppl 1, p. S32-7, Jul 2004. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15250018> >.

KLASTERSKY, J. et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Ann Oncol**, v. 27, n. suppl 5, p. v111-v118, Sep 2016. ISSN 1569-8041. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664247> >.

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**, v. 21, n. 5, p. 1487-95, May 2013. ISSN 1433-7339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23443617> >.

KLASTERSKY, J. et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 16, p. 3038-3051, 2000. ISSN 0732-183X.

_____. 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**, v. 18, n. 16, p. 3038-51, Aug 2000. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944139> >.

KO, B. S. et al. Impact of time to antibiotics on outcomes of chemotherapy-induced febrile neutropenia. **Support Care Cancer**, v. 23, n. 9, p. 2799-804, Sep 2015. ISSN 1433-7339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663578> >.

KO, H. F. et al. Improving the emergency department management of post-chemotherapy sepsis in haematological malignancy patients. **Hong Kong Med J**, v. 21, n. 1, p. 10-5, Feb 2015. ISSN 1024-2708. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25306894> >.

KRZYZANOWSKA, M. K. et al. Approach to evaluation of fever in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. **Cancer Treat Rev**, v. 51, p. 35-45, Dec 2016. ISSN 1532-1967. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27842279> >.

KUMAR, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. **Crit Care Med**, v. 34, n. 6, p. 1589-96, Jun 2006. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625125> >.

LEGRAND, M. et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. **Crit Care Med**, v. 40, n. 1, p. 43-9, Jan 2012. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926615> >.

OBEROI, S. et al. Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. **Support Care Cancer**, Jun 2017. ISSN 1433-7339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28601903> >.

ORGANIZATION, W. H. Cancer Fact sheet N°297 2014, June.

PATHAK, R. et al. Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. **Support Care Cancer**, v. 23, n. 3, p. 615-7, Mar 2015. ISSN 1433-7339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556610> >.

PRACTICE, N. C. C. N. C.; PREVENTION, G. I. O. N. G.; V2, A. T. O. C.-R. I.

ROSA, R. G.; GOLDANI, L. Z. Aetiology of bacteraemia as a risk factor for septic shock at the onset of febrile neutropaenia in adult cancer patients. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 561020, 2014a. ISSN 2314-6141. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24804223> >.

_____. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 58, n. 7, p. 3799-803, Jul 2014b. ISSN 1098-6596. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752269> >.

SZWAJCER, D.; CZAYKOWSKI, P.; TURNER, D. Assessment and management of febrile neutropenia in emergency departments within a regional health authority-a benchmark analysis. **Curr Oncol**, v. 18, n. 6, p. 280-4, Dec 2011. ISSN 1718-7729. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184489> >.

TALCOTT, J. A. et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. **Arch Intern Med**, v. 148, n. 12, p. 2561-8, Dec 1988. ISSN 0003-9926. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3196123> >.

URRUTICOECHEA, A. et al. Recent advances in cancer therapy: an overview. **Curr Pharm Des**, v. 16, n. 1, p. 3-10, Jan 2010. ISSN 1873-4286. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214614> >.

UYS, A.; RAPOPORT, B. L.; ANDERSON, R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC)

risk-index score. **Support Care Cancer**, v. 12, n. 8, p. 555-60, Aug 2004. ISSN 0941-4355. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197637> >.

VIDAL, L. et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 10, p. CD003992, 2013. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105485> >.

WANG, X. J. et al. The prognostic performance of adding patient-reported outcomes to the MASCC risk index to identify low-risk febrile neutropenia patients with solid tumors and lymphomas. **Support Care Cancer**, v. 25, n. 9, p. 2815-2822, Sep 2017. ISSN 1433-7339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401314> >.

YAPICI, O. et al. Evaluation of febrile neutropenic episodes in adult patients with solid tumors. **Mol Clin Oncol**, v. 4, n. 3, p. 379-382, Mar 2016. ISSN 2049-9450. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26998287> >.

APÊNDICE A - MANUSCRITO DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

Os resultados do presente trabalho estão sendo preparados para submissão à revista *Journal of Global Oncology*®.

Perfil Epidemiológico e Desfechos Associados a Neutropenia Febril - Setor de Emergência de um Hospital Terciário

Ana C. Z. Gelatti^{a d}, Márcio Debiasi^{b c d}, Fernanda B. P. Ramos^d, Paulo R. N. Filho^c,
Carlos H. E. Barrios^d, Vinicius D. da Silva, André P. Fay^{a b c d}

^aPrograma de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil.

^bFaculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil.

^cServiço de Oncologia – Hospital São Lucas PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil.

^dHospital do Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução:

Atualmente, o câncer é considerado um problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento (Inca, 2016). O tratamento desse grande contingente de doentes é um desafio assistencial, posto que a complexidade dos tratamentos e as complicações advindas dessas medidas geram um grande número de demandas que precisam ser abarcadas pelas instituições de assistência.

A Neutropenia febril (neutrófilos ≤ 1500 céls por mm^3 + febre) é um dos eventos adversos com maior morbimortalidade relacionados a este tipo de tratamento, podendo atingir até 40% dos pacientes quando considerados os esquemas de quimioterapia mais mielotóxicos (André *et al.*, 2010; Flowers *et al.*, 2013). Os principais fatores de risco relacionados ao paciente são: idade > 65 anos, sexo feminino, baixo performance status, presença de infiltração medular pela neoplasia, desnutrição e neoplasia avançada (Freifeld *et al.*, 2011). As taxas globais de mortalidade por este evento são aproximadamente 5% em pacientes com tumores sólidos (1% em pacientes de baixo risco) e 11% em algumas neoplasias hematológicas (De Naurois *et al.*, 2010). Essas taxas variam de acordo com o índice prognóstico “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*” (MASCC): a partir de 3%, se a pontuação MASCC é ≥ 21 , podendo alcançar 36%, se a pontuação MASCC é <15 (Klastersky, J. *et al.*, 2000).

As diretrizes de tratamento da neutropenia febril universalmente recomendam o início imediato (<60 minutos) de antibioticoterapia para pacientes que procuram atendimento médico, o que está relacionado com redução da mortalidade (Freifeld *et al.*, 2011; Flowers *et al.*, 2013; Rosa e Goldani, 2014b; (Nice), September 2012). As séries internacionais mais conhecidas demonstram tempo até administração do antibiótico entre 30 minutos e 4 horas ((Nice), September 2012). Além disso a neutropenia febril pode ser um dos únicos sinais de infecção grave nestes pacientes (Klastersky, 2004), e portanto saber reconhecer e encontrar outros fatores preditivos e prognósticos é objetivo de muitas instituições. A maioria dos dados disponíveis são provenientes de países desenvolvidos, e para que possamos qualificar o manejo, é fundamental conhecer a nossa população.

O presente estudo pretende avaliar de forma retrospectiva os pacientes oncológicos com suspeita de neutropenia febril que procuraram a emergência de um hospital terciário que dispõe um protocolo de atendimento específico para estes pacientes.

Materiais e Métodos

Este foi um estudo observacional retrospectivo conduzido exclusivamente em um hospital terciário. Os dados de pacientes oncológicos em tratamento com quimioterapia ou radioterapia, que procuraram o Setor de Emergência do Hospital Mãe de Deus em Porto Alegre/RS entre 15 de Setembro de 2015 e 14 de Agosto de 2017 por febre, foram coletados através da revisão dos prontuários médicos com base no instrumento de coleta de dados, tendo sido portanto, uma amostra por conveniência. Este hospital implantou em 2015 um protocolo assistencial de neutropenia febril que visou padronizar e qualificar a assistência a estes pacientes no setor de emergência.

Os pacientes incluídos nessa análise foram aqueles com diagnóstico de câncer em vigência de tratamento quimioterápico ou radioterápico nos últimos 30 dias, que tenham procurado o setor de emergência deste hospital no período acima mencionado por febre (definida como uma das seguintes situações: (1) registro de uma temperatura axilar igual ou superior a 38,3°C, (2) duas temperaturas axilares entre 37,8 e 38,3°C ou (3) relato de febre pelo paciente), e assistidos através do

protocolo assistencial de neutropenia febril da instituição. Pacientes < 18 anos eram excluídos. Este protocolo previa uma avaliação clínica inicial com aferição dos sinais vitais, hemoglicoteste (HGT), oximetria e realização de um hemograma (com resultado liberado em 15 min) para determinar a estabilidade clínica (estável = pressão arterial sistólica >90mmHg e <169mmHg, frequência respiratória ≤ 24mm, frequência cardíaca entre 60-100bpm, temperatura axilar entre 36-38°C, Sat O₂ ≥ 92% e hemoglicoteste entre 80-25-mg/dl) e o diagnóstico ou não de neutropenia. O mesmo paciente pode ter sido incluído mais de uma vez neste estudo, considerando cada evento de neutropenia. A partir da confirmação da neutropenia, definição de estabilidade clínica e estratificação de risco realizada pelo escore de *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC), o paciente era considerado de baixo (≥ 21 pontos) ou alto risco (< 21 pontos). A recomendação era que pacientes de baixo risco pudessem receber tratamento antimicrobiano ambulatorialmente, e apenas os de alto risco deveriam ser tratados em regime de internação hospitalar.

O presente estudo pretende avaliar o perfil da população descrita acima, assim como os desfechos associados ao diagnóstico de neutropenia febril e seu tratamento, através de uma análise retrospectiva dos dados.

Análise estatística: o perfil epidemiológico dos pacientes será descrito a partir da análise descritiva das variáveis de linha de base. Variáveis categóricas serão apresentadas como frequência total de eventos e suas ocorrências e percentuais. Análises inferenciais exploratórias serão procedidas pelo teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Já as variáveis numéricas com distribuição simétrica serão descritas a partir da média e desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student, enquanto aquelas com distribuição assimétrica serão apresentadas a partir das suas medianas e intervalos interquartis e comparadas com o teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney. Todas as comparações realizadas neste estudo consideram testes bicaudados tendo 5% como limiar de significância. Devido ao caráter exploratório das análises inferenciais, não serão procedidas correções para comparações múltiplas.

Em virtude de este ser um estudo epidemiológico descritivo, que inclui toda a população elegível, não será procedido cálculo de tamanho de amostra.

Neste estudo foi solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, pois a pesquisa não implicou em interação ou intervenção com os pacientes, não apresentando nenhum tipo de risco aos indivíduos. Os pesquisadores assinaram um termo de responsabilidade, preservando a confidencialidade dos dados coletados.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS conforme a resolução 466/2012 que regula a ética e a pesquisa no Brasil e a Norma Operacional n° 001 de 2013 do CNS, tendo sido aprovado sob o número 1.881.512.

Resultados

No período de 15 de setembro de 2014 à 14 de agosto de 2016, 212 pacientes em tratamento oncológico foram avaliados na emergência do Hospital Mãe de Deus por febre. Estes pacientes foram triados a partir do protocolo de neutropenia febril da instituição. Em relação às características gerais desta população (**Tabela 1**), observou-se que 82 (40,6%) apresentavam 3° grau completo, 196 (95,1%) eram brancos, 116 (54,7%) mulheres, e a idade média foi de 61,6 anos (DP±17,1). Quanto a estabilidade clínica avaliada na chegada à emergência, 157 (91,3%) foram considerados estáveis.

Do total de pacientes triados (n=212), 68 (32,1%) apresentavam neutropenia febril (**Tabela 3**). O escore MASCC foi avaliado em 57 destes pacientes (11 perdas), com mediana de 22 (IIQ 19-25; mínimo 9; máximo 27), Ao estratificarmos a população encontramos 36 (63,2%) pacientes com escore de MASCC \geq 21, caracterizando-se como baixo risco, e 21 (36,8%) com escore de MASCC $<$ 21 significando alto risco (**Tabela 7**).

A grande maioria dos pacientes com neutropenia febril foi internada (89,7%), dos quais apenas 8 (11,8%) apresentaram critérios para indicação imediata de tratamento em centro de terapia intensiva. O tratamento ambulatorial foi realizado em um número restrito de pacientes – 7 (10,3%) (**Tabela 7**).

Dos pacientes hospitalizados 5 (8,2%) receberam antibióticos considerados inadequados. Além disso 4 (9,3%) necessitaram trocar o uso de cefepime por meropenem devido a indicação inicial equivocada segundo as orientações estabelecidas para escolha do antimicrobiano pelo protocolo institucional, e 7 (18,9%) trocaram por evolução desfavorável. Durante o curso da

antibioticoterapia foi necessário adicionar vancomicina a 17 pacientes (81% daqueles que não receberam de imediato) **(Tabela 8)**.

O tempo mediano entre a chegada do paciente no setor de emergência e a efetiva administração do antibiótico foi de 140 minutos (IIQ 94-231; mínimo 18; máximo 1263), sendo que 11 (18,6%) pacientes receberam o tratamento num intervalo < 60 min, e a maioria 63,3% (37 pacientes) em < 180 min **(Tabela 8)**.

O coeficiente de pacientes transferidos para o CTI ao longo da internação foi de 30% (18 de 60 pacientes avaliáveis). Em relação ao desfecho primário, 47 pacientes (77,0%) receberam alta hospitalar, e 14 (23,0%) evoluíram para óbito.

Dos pacientes que evoluíram a óbito, 11 (78,6%) apresentaram o desfecho por uma complicação da neutropenia febril, e no restante (3 pacientes) o óbito não esteve associado **(Tabela 7)**.

Não foi possível encontrar relação estatisticamente significativa no nosso estudo entre o tempo porta-antibiótico e a mortalidade.

Os pacientes com neoplasia hematológica ao chegarem à emergência com febre, apresentavam maior risco de estarem neutropênicos OR = 3,41 (IC 95%: 1,52-7,65) $p = 0,003$, quando comparados com pacientes com diagnóstico de tumores sólidos **(Tabela 9)**.

Os desfechos óbito e alta foram analisados nos 61 pacientes hospitalizados para tratamento através de regressão logística. Observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação as variáveis sexo, idade, tipo de tumor (hematológico x sólido), culturais positivos, grau de neutropenia e nem mesmo no tempo porta-antibiótico. Entretanto a mediana do escore MASCC foi estatisticamente superior no grupo que recebeu alta hospitalar quando comparado com o grupo que evoluiu para óbito, com OR=0,69 (IC 95% 0,51 - 0,94) e $p=0,017$ (dados confirmados por regressão logística multivariada) **(Tabela 10)**.

Discussão

A neutropenia é um dos eventos adversos mais graves relacionados aos agentes quimioterápicos, predispondo os pacientes a sérios quadros infecciosos. Considerando o risco de morbidade e mortalidade relacionado à neutropenia febril, o prazo até o efetivo tratamento é uma área de significativo interesse (Rosa

e Goldani, 2014b; Pathak *et al.*, 2015; Kapil *et al.*, 2016). Alguns estudos vem avaliando o impacto da implementação de várias alterações no manejo dos pacientes com neutropenia febril, incluindo novas estratégias na identificação precoce destes pacientes e mudança no fluxograma de triagem. (Kapil *et al.*, 2016).

O presente estudo que teve por objetivo analisar o perfil epidemiológico dos pacientes oncológicos com suspeita de neutropenia febril assim como o manejo e os desfechos relacionados a esta condição, se justifica perante todos aspectos descritos acima. Definir quais devem ser as condutas a serem priorizadas e aprimoradas e quais as estratégias para reduzirmos o impacto deste evento segue um desafio para várias instituições.

Os pacientes com neutropenia febril constituem uma população heterogênea com riscos variáveis de desenvolver complicações, e nem todos os pacientes que a manifestam exigem tratamento intensivo que configure hospitalização e antibiótico intravenoso (Practice *et al.*; Ettinger *et al.*, 2016; Klastersky *et al.*, 2016). Estratégias alternativas de tratamento, como a alta hospitalar precoce ou o tratamento ambulatorial com antibióticos orais, devem ser consideradas entre pacientes com neutropenia febril de baixo risco (conforme critérios de estratificação utilizados), o que pode levar potencialmente a economia de recursos, melhora na qualidade de vida, e redução na incidência de infecções nosocomiais associadas (Klastersky *et al.*, 2016). Além disso, identificar fatores que possam predizer quais são os pacientes oncológicos com febre que procuram a emergência e de fato apresentam neutropenia ainda é um desafio não resolvido.

Da população deste estudo, composta de 212 pacientes oncológicos com febre, a vasta maioria era de pacientes brancos, representando a população da região Sul do país, onde 81,5% da população é de raça branca (Ibge, 2009).

Do total de pacientes avaliados, 157 foram considerados estáveis na chegada ao hospital, e 68 (32,1%) deles apresentavam neutropenia. Não existem dados na literatura que caracterizem a porcentagem de pacientes com suspeita de neutropenia febril avaliados no setor de emergência que realmente apresentam o diagnóstico. Por essa razão, se faz importante trabalharmos na identificação de preditores.

O sítio oncológico primário mais frequente tanto na população geral (25,5%) como na população de neutropênicos febris (41,2%) foi de neoplasias

hematológicas (linfoma e leucemia) **(Tabela 3 e 5)**. Esses dados corroboram o que encontramos na literatura, afirmando que a porcentagem de pacientes que evolui com neutropenia febril é maior nas neoplasias hematológicas, provavelmente secundário aos esquemas quimioterápicos utilizados que na sua maioria são mais mielotóxicos.

Ao procurarmos possíveis fatores que pudessem ser preditivos no diagnóstico de neutropenia, apresentar sítio primário hematológico (linfoma e leucemia) significou ter 3,41 vezes maior chance de ser neutropenico entre os pacientes oncológicos com febre que procuraram o setor de emergência do Hospital Mãe de Deus, quando comparado com tumores sólidos **(Tabela 9)**. Os demais fatores não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, mas nem por isso devem ser esquecidos, pois estudos prospectivos com uma população maior devem ser conduzidos para confirmação destes dados.

Apesar da grande maioria dos pacientes neutropênicos (85,9%) terem sido considerados estáveis na chegada ao hospital, com mediana de 22 no escore MASCC, configurando baixo risco, 89,7% deles foram hospitalizados para tratamento, mas apenas 8 (11,8%) foram imediatamente transferidos para CTI. Esses dados poderiam inferir que ainda é necessário melhorar a capacitação da equipe médica e de enfermagem quanto aos critérios para tratamento hospitalar, assim como qualificar a estrutura de gerenciamento e orientação dos pacientes potencialmente tratáveis a nível ambulatorial.

Também foi possível confirmar neste estudo que o escore de MASCC é fator prognóstico para pacientes neutropênicos febris. Na nossa população o escore MASCC foi estatisticamente superior no grupo de pacientes que recebeu alta hospitalar comparado com os pacientes que evoluíram para óbito, confirmando que ter escore mais elevado é fator protetor $OR=0,69$ (IC 95% 0,51 - 0,94) e $p=0,017$ **(Tabela 10)**. Ao longo dos anos, inúmeros estudos buscaram desenvolver modelos prognósticos para estratificar o risco de desenvolver complicações graves entre pacientes neutropênicos febris (Klastersky, J. *et al.*, 2000; Carmona-Bayonas *et al.*, 2015). O modelo de Talcott foi o primeiro desenvolvido e validado em 1988 (Talcott *et al.*, 1988). O índice de risco da Associação Multinacional de Atendimento ao Câncer (MASCC) foi desenvolvido (Klastersky, Jean *et al.*, 2000) posteriormente e tem sido amplamente utilizado como modelo prognóstico para

identificar pacientes com neutropenia febril de baixo risco, conforme já mencionado anteriormente (Uys *et al.*, 2004). Apesar disto sua especificidade é relativamente baixa e requer melhorias (Klastersky e Paesmans, 2013).

Estas ferramentas de estratificação devem ser questionadas e revistas, uma vez que na sua maioria foram inicialmente testadas e aplicadas em países desenvolvidos (Wang *et al.*, 2017) e não necessariamente em setores de emergência.

Além das considerações anteriores, as taxas de complicações e mortalidade nos países em desenvolvimento são maiores e a estrutura de atendimento é muitas vezes comprometida, resultando em maior morbimortalidade (Oberoi *et al.*, 2017). Este é um dos motivos que pode justificar termos apresentado uma mortalidade acima do esperado na literatura, mesmo em um hospital terciário de alta complexidade, e com vasta experiência no tratamento de pacientes oncológicos.

A literatura nos mostra que 2 a 8% dos pacientes com neutropenia febril necessitam transferência para CTI (Cullen *et al.*, 2005), em contrapartida na nossa população 30% dos pacientes foi encaminhada para tratamento intensivo. Quando avaliado o desfecho primário (alta x óbito), 23% da amostra de neutropênicos evoluiu para óbito, enquanto o que esperávamos era algo em torno de 5% de mortalidade em tumores sólidos, e 11% em tumores hematológicos (De Naurois *et al.*, 2010). Esses dados corroboram as dificuldades encontradas nos países em desenvolvimento conforme já discutido anteriormente.

O objetivo de iniciar a terapia com antibióticos empiricamente nos pacientes com neutropenia febril é com intuito de reduzir a morbimortalidade associada. Os quadros infecciosos podem evoluir rapidamente aumentando o risco de vida neste grupo de pacientes. As diretrizes recomendam que a administração de antibióticos de amplo espectro seja realizada tão logo quanto possível após a confirmação diagnóstica, idealmente em uma hora (Flowers *et al.*, 2013). Recente estudo em neutropênicos febris evidenciou que cada hora adicional de atraso na administração do antibiótico aumentou em 18% a mortalidade em 28 dias (Rosa e Goldani, 2014b). Apesar de não haver dúvida sobre o papel crucial do antimicrobiano nesse cenário, a questão de como e quanto a infusão dos antibióticos deve ser privilegiada permanece incerta (De Naurois *et al.*, 2010; Freifeld *et al.*, 2011).

No presente estudo a mediana de tempo entre a chegada do paciente (seleção da opção no TOTEM) e a efetiva infusão do antibiótico foi de 140 min. Uma minoria dos pacientes (18,6%) recebeu o tratamento no tempo recomendado pelas diretrizes (< 60min), porém na maioria (63,3%) dos casos o antibiótico foi administrado num período < 180min. Considerando os dados da literatura o desfecho encontrado é positivo no que se refere a capacidade de provermos o tratamento em tempo mediano abaixo das expectativas encontradas em outros estudos.

O tempo porta-antibiótico é considerado um resultado de qualidade de atendimento, com foco nos domínios de eficiência, pontualidade, segurança e eficácia (Fletcher *et al.*, 2013). O espaço curto entre a chegada do paciente e a infusão do antibiótico mostrou melhorar os resultados em pacientes com sepse e meningite bacteriana, bem como em pacientes transplantados de órgão sólidos com febre (Fletcher *et al.*, 2013). Apesar disso ainda existem dados conflitantes quanto a relação desta variável com melhora nos desfechos de interesse em pacientes neutropênicos febris.

Em resumo, fica claro que com o crescente contingente de pacientes oncológicos em tratamento teremos um grande número acometido por neutropenia febril. A potencial gravidade e os riscos advindos desta condição fazem com que a busca por medidas que possam melhorar os desfechos encontrados na literatura seja imprescindível. A padronização do atendimento a esses pacientes, assim como a qualificação da assistência prestada é ponto estratégico para o adequado manejo, e fundamental para que possamos desenvolver ferramentas locais que norteiem a tomada de decisões e identifiquem outros fatores preditivos e prognósticos.

Este foi um estudo retrospectivo, desenvolvido em um único hospital terciário, e portanto possui limitações inerentes ao seu desenho. A coleta das variáveis foi realizada de forma retrospectiva através de dados de prontuário médico, o que implica em um grande número de perdas e vieses, e além disso a extrapolação dos dados é limitada tendo em vista a amostra utilizada. Certamente serão necessários estudos maiores, prospectivos, que envolvam mais instituições para que possamos chegar a conclusões de maior impacto na nossa prática clínica.

Ainda restam muitas questões indefinidas no que diz respeito ao fatores preditivos e prognósticos de pacientes oncológicos com neutropenia febril, assim como sobre a estratificação de risco, e o tratamento mais acurado para estes pacientes.

ANEXOS

Anexo I – Escore MASCC

Anexo I. Escore de MASCC* para Avaliação de Neutropenia Febril

Característica	Pontos
Estado Geral	
- Bom (assintomático)	5
- Regular (oligossintomático)	3
- Mau (sintomático ou moribundo)	0
Pressão Sistólica > 90mmHg	5
Ausência de DPOC**	4
Ausência de infecção fúngica	4
Ausência de desidratação que requeira hidratação endovenosa	3
Paciente ambulatorial no momento em que iniciou a neutropenia	3
Idade < 60 anos	2
Critério de alto risco: pontuação menor que 21 pontos	
Critério de baixo risco: pontuação maior ou igual a 21 pontos	

* MASCC: *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* / ** DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fonte:(Klastersky, J. *et al.*, 2000).

Anexo II - CTCAE

Anexo II. Graduação da Neutropenia e das Toxicidades Associadas – CTCAE 4.0 *

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Anemia (Hemoglobina g/dL)	LSN**-10,0	10,0-8,0	6,5-7,9	< 6,5
Neutropenia (célis/mm ³)	LSN**-1.500	1.000-1.499	500-999	<500
Plaquetopenia (10 ³ /mm ³)	LSN**-75	50-75	25-49	< 25
Mucosite Oral	Dor leve; intervenção não- indicada	Dor leve; intervenção não- indicada	Dor severa; interfere com a ingesta VO	Risco de morte; intervenção urgente indicada
Diarréia	Aumento < 4 evacuações além do basal	4-6 evacuações além do basal	≥ 7 evacuações além do basal; incontinência, hospitalização indicada	Risco de morte; intervenção urgente indicada
Fadiga	Aliviada pelo repouso	Limita atividades rotineiras	Limita autocuidado	-

* CTCAE: *Common terminology criteria for adverse events* / ** LSN: limite superior da normalidade

Fonte:(4.0)

Anexo III – Tratamento Hospitalar

Anexo III: Resumo do fluxograma para a escolha do regime de tratamento antimicrobiano para pacientes internados (Figura 1 e Quadro 1).

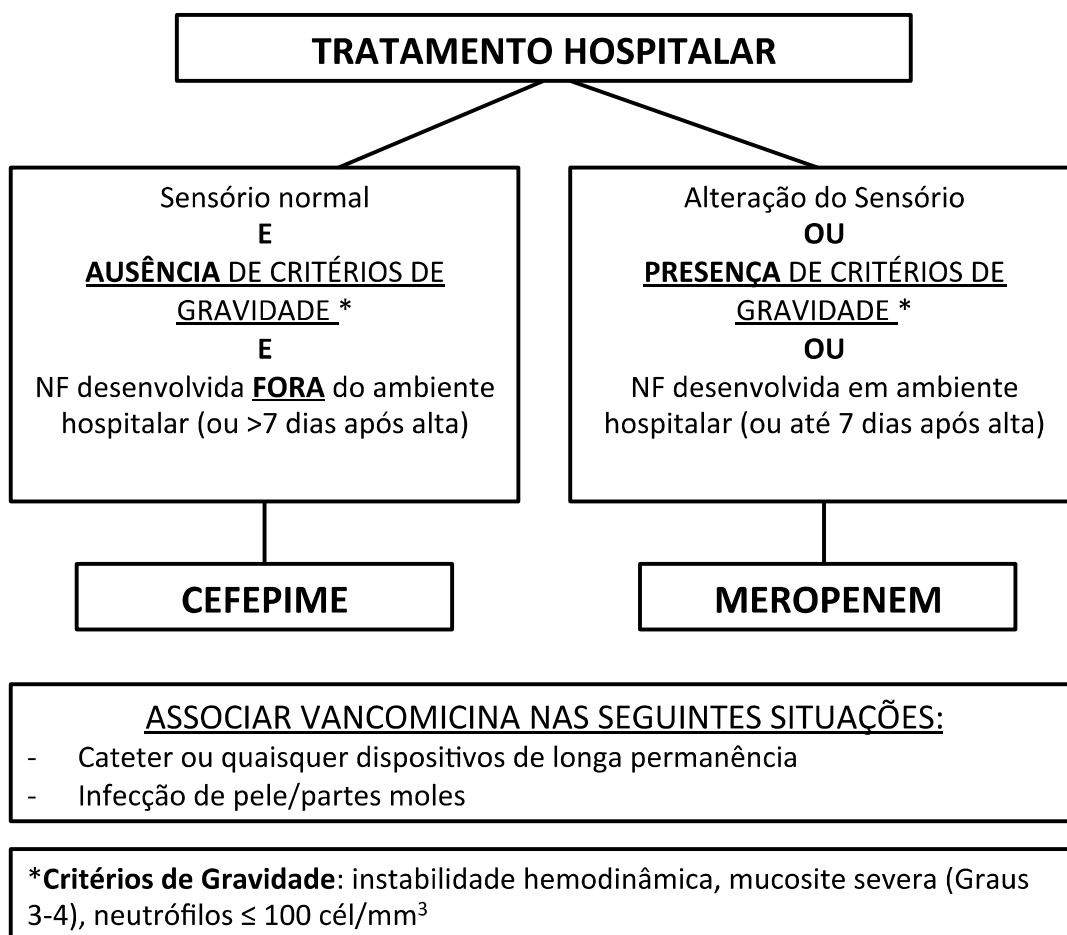


Figura 1 - Resumo para a Escolha do Regime de Tratamento Antimicrobiano para Pacientes Internados

* Conforme CTCAE 4.0 (Anexo II)

Fonte: A autora, 2017.

Quadro 1. Posologia dos Antibióticos Utilizados	
Meropenem	1g 8/8h EV
Cefepime	2g 8/8h EV
Vancomicina	
Ataque	25mg/kg/dose (EV em 2h)
Manutenção	15-20mg/kg/dose de 12/12h ou 8/8h (não exceder 4g/dia)
Ajuste	Conforme vancomicina sérica - exame coletado após a 4ª dose - idealmente 30min antes da 5ª dose - alvo: 15-20mcg/ml

Fonte: A autora, 2017.

Anexo IV – Instrumento de Coleta de Dados**Instrumento de Coleta de Dados**

**HOSPITAL DO CÂNCER MÃE DE DEUS
TOPONCO
PROTOCOLO ASSISTENCIAL: NEUTROPENIA FEBRIL**

PCTE_ID = número de identificação do paciente: _____

NOME = nome completo do

paciente: _____

DN = data de nascimento: ____ / ____ / ____

SEXO = sexo

(1) masculino

(2) feminino

(9) ignorado

IDADE = idade: _____ (9999) ignorado

PESO = peso: _____ (9999) ignorado

COR_PELE = cor da pele

(1) branca

(2) preta

(3) outras

(9) ignorado

ESCOL = escolaridade

(1) analfabeto

(2) ensino fundamental incompleto

(3) ensino fundamental completo

(4) ensino médio incompleto

(5) ensino médio completo

(6) ensino superior incompleto

(7) ensino superior completo

(9) ignorado

COMORB (1-5) = comorbidades

(0) ausência de comorbidades

(1) HAS

(2) DM

(3) DBPOC

(4) HIV/AIDS

(5) outras

(8) não se aplica

(9) ignorado

ONCO_ASSIST = oncologista assistente: _____

(9999) ignorado

PCTE_CIENTE = paciente estava ciente da existência do protocolo e de como proceder

(1) SIM

(2) NÃO

(9) ignorado

DATA_CHE = data da chegada*: ____ / ____ / ____

* considerar o dia da liberação do hemograma, se paciente internado

HORA_CHE = hora da chegada na emergência*: ____:____

* considerar a hora da liberação do hemograma, se paciente internado

MEDICO = nome do médico que prestou primeiro atendimento:

ORIGEM = origem do paciente:

(1) emergência

(2) internado

(9) ignorado

PAS = pressão arterial sistólica no diagnóstico: _____ (9999 = perda)**PAD** = pressão arterial diastólica no diagnóstico: _____ (9999 = perda)**FC** = frequência cardíaca no diagnóstico: _____ (9999 = perda)**FR** = frequência respiratória no diagnóstico: _____ (9999 = perda)**TAX** = temperatura axilar no diagnóstico: _____ (9999 = perda)**SAT** = saturação no diagnóstico: _____ (9999 = perda)**HGT** = HGT no diagnóstico: _____ (9999 = perda)**PCTE_EST** = paciente considerado estável?

(1) SIM, o paciente foi considerado estável

(2) NÃO, o paciente não foi considerado estável

(9) ignorado

NEUT = neutropenia

(0) NÃO

(1) SIM

(9) ignorado

NEUT_GRAU = grau da neutropenia (ver tabela de referência)

(1) grau 1

(3) grau 3

(8) não se aplica

(2) grau 2

(4) grau 4

(9) ignorado

NF = confirmada neutropenia febril?

(0) NÃO: paciente rastreado na emergência com neutrófilos normais no hemograma

(1) NÃO: paciente internado neutropênico não febril

(2) SIM: paciente rastreado na emergência com neutropenia confirmada no hemograma

(3) SIM: paciente internado neutropênico febril

TEMP_SINT = tempo (em horas) entre o primeiro pico febril / início dos sintomas e a chegada na emergência

(8888) não se aplica

(9999) ignorado

SIT_PRIM = sítio primário do tumor(1) Cabeça / pescoço
(carcinomas espidermóides)(8) Estômago
(9) Hepatocarcinoma(16) Ovário
(17) Pâncreas / vias biliares

(2) bexiga

(10) Leucemias

(18) Próstata

(3) Canal anal

(11) Linfomas

(19) Pulmão

(4) Colo de útero

(12) Mama

(20) Rim

(5) Cólon / reto / intestino
delgado

(13) Melanoma

(21) Sarcomas

(6) Endométrio

(14) Neoplasia com sítio
primário desconhecido

(22) Testículo

(7) Esôfago

(15) Outros: _____

(99) IGNORADO

QUIMIO = paciente fez quimioterapia nos últimos 30 dias?

(0) NÃO

(1) SIM → data da última dose: ____/____/____

(9) IGNORADO

RADIO = paciente fez radioterapia nos últimos 30 dias?

(0) NÃO

(1) SIM → data da última sessão: ____/____/____

(9) IGNORADO

FOCO_INF = pesquisa do foco infeccioso (marcar tantos quantos forem pertinentes)

- (0) sem suspeita de foco infeccioso
- (1) cateter totalmente implantável ("portocath")
- (2) ITU: disúria, alteração EQU
- (3) Orofaringe: mucosite, odinofagia, alteração de exame físico
- (4) Otite: otalgia, alteração de exame físico
- (5) Pulmão: sinais/sintomas compatíveis com BCP, suspeita radiológica
- (6) TGI: sinais/sintomas compatíveis com foco abdominal, diarreia
- (7) Pele: inspeção da pele (incluindo região perianal)
- (8) Não se aplica
- (9) Ignorado
- (10) Outro

MASCC = Multinational Association Supportive Care in Cancer Risk Index Scoring System:

_____ Ignorado (9999)

CARACTERÍSTICA	PTS
Estado geral	
- Bom (assintomático)	5
- Regular (oligossintomático)	3
- Mal (sintomático ou moribundo)	0
Pressão sistólica > 90mmHg	5
Ausência de DBPOC	4
Ausência de história de infecção fúngica	4
Boa hidratação (sem necessidade de hidratação IV)	3
Paciente ambulatorial no momento em que iniciou a neutropenia	3
Idade < 60 anos	2

ATB_3M = uso de antibiótico nos últimos 3 meses (inclui ciprofloxacina profilática)

(0) NÃO

(1) SIM → data da última dose: _____

(9) IGNORADO

NEUTROPENIA E TOXICIDADES ASSOCIADAS (ver tabela de referência)

ANEMIA

- o **ANEM_DIC** = presença de anemia (dicotômica)

(0) NÃO

(1) SIM

(9) ignorado

- o **ANEM_G** = grau da anemia

(1) grau 1

(3) grau 3

(8) não se aplica

(2) grau 2

(4) grau 4

(9) ignorado

PLAQUETOPENIA

- o **PLAQ_DIC** = presença de plaquetopenia (dicotômica)

(0) NÃO

(1) SIM

(9) ignorado

- o **PLAQ_G** = grau da plaquetopenia

(1) grau 1

(3) grau 3

(8) não se aplica

(2) grau 2

(4) grau 4

(9) ignorado

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Anemia (hemoglobina mg/dL)	LSN**-10,0	9,9-8,0	<8,0	Risco de morte; requer intervenção urgente
Neutropenia (cél/m ³)	LSN**-1.500	1.499-1.000	999-500	<500
Plaquetopenia (10 ³ /mm ³)	LSN**-75	74-50	49-25	< 25
Mucosite Oral	Dor leve; intervenção não-indicada	Dor moderada; não interfere com a ingesta VO, mas requer alteração da dieta	Dor severa; interfere com a ingesta VO	Risco de morte; intervenção urgente indicada
Diarréia	Aumento < 4 evacuações além do basal	4-6 evacuações além do basal	≥ 7 evacuações além do basal; incontinência, hospitalização indicada	Risco de morte; intervenção urgente indicada
Fadiga	Aliviada pelo repouso	Limita atividades rotineiras	Limita autocuidado	-

AMBULAT = paciente é candidato a tratamento ambulatorial?

(0) NÃO

(1) SIM

(9) IGNORADO

RX_TORAX = Raio-X de tórax

(0) normal

(1) alterações não associadas a infecção

(2) alterações compatíveis com infecção pulmonar

(9) IGNORADO

CRE = creatinina sérica

(8888) não se aplica

(9999) perda

NA = sódio

(8888) não se aplica

(9999) perda

K = potássio

(8888) não se aplica

(9999) perda

MG = magnésio

(8888) não se aplica

(9999) perda

CAI = cálcio iônico

(8888) não se aplica

(9999) perda

TGO = transaminase glutâmico-oxalacética

(8888) não se aplica

(9999) perda

TGP = transaminase glutâmico-pirúvica

(8888) não se aplica

(9999) perda

BILI = bilirrubina total

(8888) não se aplica

(9999) perda

LACTATO = lactato

(8888) não se aplica

(9999) perda

EQU = exame qualitativo de urina

(0) não-infeccioso

(1) infeccioso

(8) não se aplica

(9) ignorado

URO = urocultura

(0) negativa

(1) positiva

GERME: _____

(8) não se aplica

(9) ignorado

HMC_PERIF = hemocultura periférica

(0) negativa

(1) positiva

GERME: _____

(8) não se aplica

(9) ignorado

HMC_CENT = hemocultura cateter central

(0) negativa

(1) positiva

(8) não se aplica

(9) ignorado

GERME: _____

COND_1 = conduta (1)

(0) EMERGÊNCIA: tratamento domiciliar

(1) EMERGÊNCIA: internação → SEM indicação imediata de UTI

(2) EMERGÊNCIA: internação → COM indicação imediata de UTI

(9) IGNORADO

COND_2 = conduta (2): antibiótico (aplica-se apenas para pacientes que NÃO foram liberados da emergência para tratamento ambulatorial)

(0) Cepefime (1) Meropenem (2) Outro ATB (3) Tto inadequado (8) não se aplica (9) perda

COND_3 = conduta (3): cobertura associada para Gram + com VANCOMICINA (aplica-se apenas para pacientes que NÃO foram liberados da emergência para tratamento ambulatorial)

(0) NÃO

(1) SIM

(8) não se aplica

(9) perda

TEMPO_ATB = tempo porta-antibiótico* (em minutos): _____

(8888) não se aplica

(9999) perda

* se paciente internado, considerar tempo entre liberação do hemograma e administração do antibiótico

→ Hora da chegada na emergência/liberação hemograma: _____

→ Hora da administração do antibiótico: _____

DESF_MERO = necessidade de suspensão de cefepime e início de meropenem

(0) NÃO (1) SIM: por evolução desfavorável (2) SIM: ATB prescrito inadequado (8) não se aplica (9) perda

DESF_VANCO = necessidade de inclusão de vancomicina durante o curso da internação

(0) NÃO

(1) SIM

(8) não se aplica

(9) perda

DESF_UTI = necessidade de internação na UTI durante o curso da internação

(0) NÃO

(1) SIM

(8) não se aplica

(9) perda

TEMP_UTI_1 = tempo (em horas) desde a chegada até a internação na UTI*

(8888) não se aplica

(9999) perda

* se paciente internado, considerar tempo entre liberação do hemograma e a admissão do paciente na UTI

TEMP_UTI_2 = tempo (em dias) de internação na UTI

(8888) não se aplica

(9999) perda

DESF_ANTIFUN = necessidade de uso de antifúngico durante a internação

(0) NÃO

(1) SIM

(8) não se aplica

(9) perda

DESF_GRAN = necessidade de uso de fator estimulador de colônias de granulócitos durante a internação

(0) NÃO

(1) SIM

(8) não se aplica

(9) perda

DESF_PRIM = desfecho primordial

(0) alta hospitalar

(1) óbito

(8) não se aplica

(9) perda

TEMP_DESF_PRIM = tempo (em dias) até ALTA ou ÓBITO (DIAS)*

(8888) não se aplica

(9999) perda

- se paciente internado, considerar tempo entre liberação do hemograma e o desfecho primordial

•

SGTO_ALTA_1 = seguimento dos pacientes neutropênicos febris que tiveram alta da emergência para tratamento domiciliar

(0) resolução da NF

(1) Internação hospitalar SEM óbito

(2) Internação hospitalar COM óbito

(3) óbito SEM internação hospitalar

(8) não se aplica

(9) perda

SGTO_2 = em caso de óbito, qual foi a causa

(0) óbito associado à complicação da NF

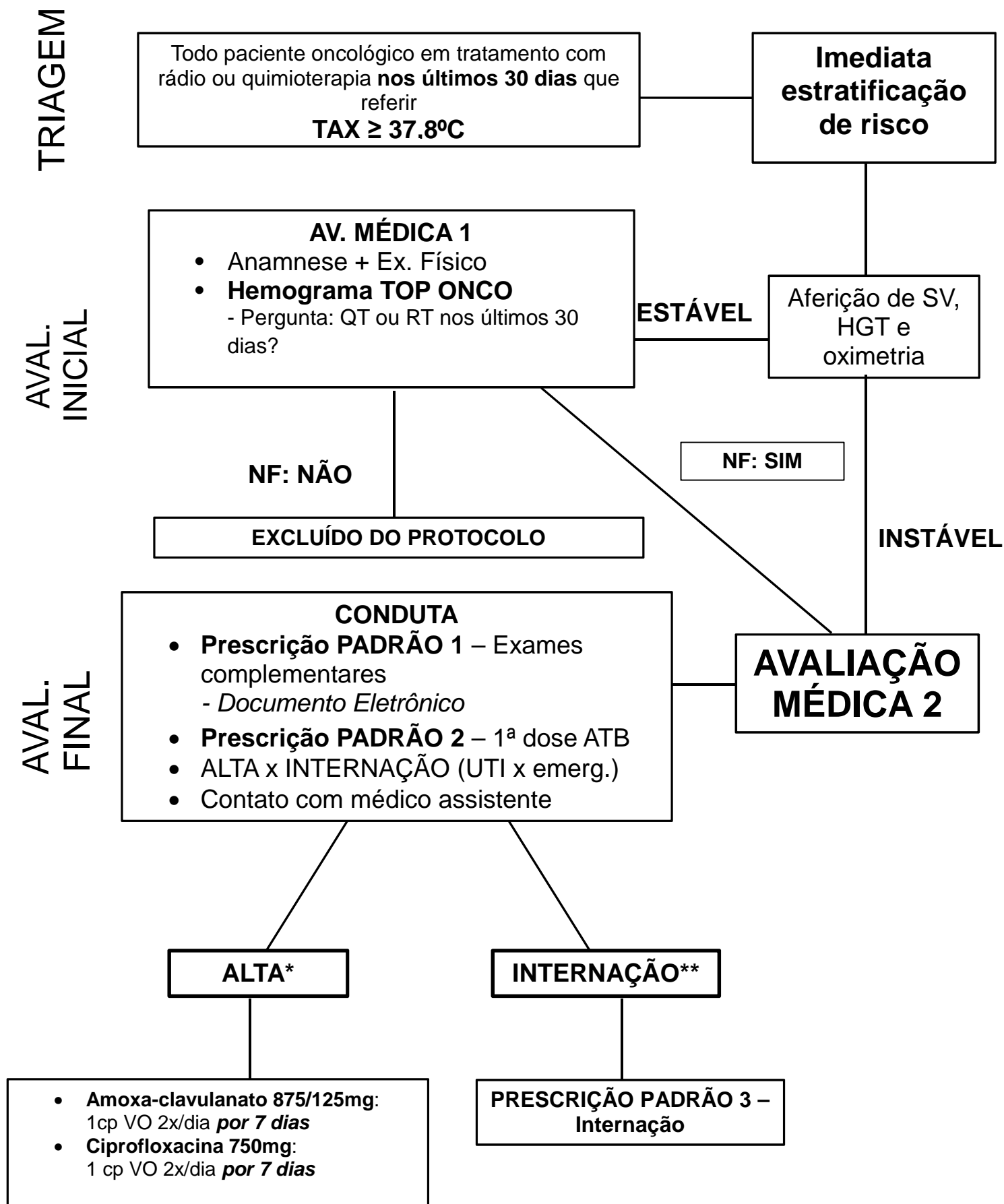
(1) óbito NÃO associado à complicação da NF

(8) não se aplica

(9) perda

Anexo V - Macro Fluxo

Fluxograma: NEUTROPENIA FEBRIL – Emergência HMD



Anexo VI – Parecer Consubstanciado do CEP

Parecer Consubstanciado do CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Descrição do Perfil Epidemiológico e dos Desfechos Associados à População de Pacientes com Suspeita de Neutropenia Febril Secundária ao Tratamento Oncológico Atendidos no Setor de Emergência de um Hospital Terciário

Pesquisador: VINICIUS DUVAL DA SILVA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 56556816.0.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.881.512

Apresentação do Projeto:

O câncer é uma das três principais causas de morte no Brasil, destacando-se como uma das doenças mais prevalentes em nosso meio. A neutropenia febril é uma complicação frequente do tratamento oncológico, com taxas de prevalência que podem atingir até 40% quando considerados os esquemas de quimioterapia mais mielotóxicos. Tendo em vista o grande número de pacientes oncológicos acometidos pela neutropenia febril, e o risco que o seu manejo inadequado impõe à vida dos doentes, optou-se por descrever essa população de pacientes atendida na emergência de um Hospital Terciário. O Instituto do Câncer do Hospital Mãe de Deus em parceria com o Setor de Emergência deste hospital padronizou a assistência prestada aos pacientes que desenvolvem neutropenia febril secundária ao tratamento quimioterápico ou radioterápico implantando um Protocolo de Atendimento aos pacientes com suspeita de Neutropenia febril, objetivando qualificar a assistência prestada a esses pacientes alcançando desfechos semelhantes aos encontrados a nível internacional. Para este fim, todos os profissionais envolvidos nesse processo foram treinados para o adequado tratamento desta condição clínica, incluindo médicos (oncologistas, hospitalistas e plantonistas da emergência e do CTI), enfermeiros, técnicos de enfermagem, nutricionistas, fisioterapeutas, entre outros. Através da implementação de um protocolo assistencial

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.881.512

aos moldes dos utilizados internacionalmente objetivou-se otimizar a assistência oferecida a estes pacientes, adequando os processos do setor de emergência aos padrões internacionais. O objetivo deste trabalho será avaliar o perfil epidemiológico e os desfechos associados aos pacientes que procurarem a Emergência do Hospital Mãe de Deus com suspeita de Neutropenia Febril associada ao tratamento quimioterápico ou radioterápico.

Para este fim, será avaliado o tempo “porta-antibiótico”, definido como o intervalo de tempo transcorrido entre a chegada do paciente no setor de emergência e a administração da primeira dose do antibiótico como um dos desfechos a serem avaliados.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos principais desse trabalho serão descrever de forma retrospectiva as características desta população de pacientes que foi atendida aos moldes do Protocolo Assistencial de Neutropenia Febril e analisar os desfechos relacionados ao diagnóstico de Neutropenia Febril secundária ao tratamento oncológico, como a taxa de mortalidade, o tempo de internação hospitalar, o tempo porta-antibiótico, a necessidade de internação em centro de tratamento intensivo entre outras complicações relacionadas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Considerando que este será um estudo retrospectivo, e que os dados serão coletados apenas dos registros médicos em prontuário, sem nenhum contato direto com os pacientes, a avaliação de risco é considerada mínima, apenas vinculada aos possíveis resultados encontrados com a descrição destes dados, assim como a avaliação de benefícios.

Benefícios:

NA

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante em atenção aos pacientes oncológicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram devidamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS**



Continuação do Parecer: 1.881.512

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS n° 466 de 2012 e da Norma Operacional n° 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_718260.pdf	09/11/2016 18:59:49		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Ana_09_11_2016_versao_final.pdf	09/11/2016 18:59:32	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Ana_09_11_2016_Alt eracoes_destacadas.pdf	09/11/2016 18:58:45	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Ana_09_11_2016_Alt eracoes_destacadas.docx	09/11/2016 18:58:37	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Ana_09_11_2016_versao_final.docx	09/11/2016 18:58:28	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_do_Pesquisador_repostas_pendencia_CEP_09112016.pdf	09/11/2016 18:56:58	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_do_Pesquisador_repostas_pendencia_CEP_09112016.doc	09/11/2016 18:56:51	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_do_Pesquisador_repostas_pendencia_CEP_01082016.pdf	01/08/2016 14:58:00	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_do_Pesquisador_repostas_pendencia_CEP_01082016.doc	01/08/2016 14:57:49	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Ana_26_06_2016_versao_atualizada_limpa.pdf	01/08/2016 14:57:39	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Ana_26_06_2016_versao_atualizada_limpa.docx	01/08/2016 14:57:26	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Ana_26_06_2016_Alt eracoes_Destacadas.pdf	01/08/2016 14:57:12	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Ana_26_06_2016_Alt eracoes_Destacadas.docx	01/08/2016 14:57:00	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	24/05/2016 11:30:23	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@puccrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.881.512

Declaração de Pesquisadores	Carta_de_Aprovacao_da_Comissao_Cientifica.pdf	23/05/2016 16:43:51	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DocumentoUnificadoProjetodePesquisa.pdf	23/05/2016 16:43:28	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Outros	Curriculo_Mestranda.pdf	19/05/2016 16:05:30	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Outros	Curriculo_Dr_Vinicius.pdf	19/05/2016 16:03:44	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_Comissao_Cientifica.pdf	19/05/2016 16:02:52	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestradoAna19516.pdf	19/05/2016 16:00:56	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Outros	CartaChefeServicoMaedeDeus.pdf	19/05/2016 14:13:25	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Outros	Carta_Ciencia_Chefe_EmergenciaHMDComite_Etica.pdf	19/05/2016 14:11:35	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Utilizacao_Dados.pdf	19/05/2016 14:09:56	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito
Orçamento	OrcamentoCPC.pdf	19/05/2016 14:09:38	VINICIUS DUVAL DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 26 de Dezembro de 2016

Assinado por:
Paulo Vinicius Sporleder de Souza
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br