

INCIDÊNCIA E IMPACTOS DA NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES COM TUMORES HEMATOLÓGICOS HOSPITALIZADOS

Data de aceite: 01/03/2024

Jéssica dos Santos Guedes

Pesquisadora Fiocruz Brasília
Brasília- Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/5946748491385685>

Débora Cristina Aleixo Lara

Hospital Universitário de Brasília – UnB-
HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/4438692045514900>

Davi da Silva Nascimento

Hospital Universitário de Brasília – UnB-
HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/3481499555648959>

Kamila Rocha Fernandes Lima

Hospital Universitário de Brasília – UnB-
HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/2199327574422142>

Karisia Karen Ricarte Lô

Hospital Universitário de Brasília – UnB-
HUB (EBSERH)
Brasília - Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/9225020672819410>

Isabella Mayara Cleide Diana Mariana Nepomuceno de Souza

Instituto de Gestão Estratégica de Saúde
do Distrito Federal
Brasília- Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/0638769864739095>

RESUMO: A Neutropenia Febril é uma grave consequência que atinge pacientes com tumores hematológicos, pacientes com esse diagnóstico necessitam realizar tratamentos mielotóxicos, sendo a quimioterapia a mais comum. A toxicidade da dose e o tipo de tratamento proposto predispõe esses pacientes a doenças como a Neutropenia Febril, quando não tratada, essa patologia, frequentemente evolui para sepse e até óbito. Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo realizado em um hospital de referência em câncer no Distrito Federal. A amostra do estudo foi composta por pacientes com tumores hematológicos hospitalizados entre os meses de janeiro a julho de 2020, sendo um mesmo paciente avaliado repetidamente. A coleta de dados se deu por meio de prontuário eletrônico utilizando um questionário previamente estruturado para avaliar as variáveis qualitativas e quantitativas.

Foram avaliados 234, sendo que destes, 53 pacientes evoluíram para Neutropenia Febril. O diagnóstico hematológico mais comum foi de Leucemia Linfoblástica Aguda -LLA- (37%), seguido de Linfoma Não-Hodgkin -LNH- (35%). Os protocolos quimioterápicos mais comuns foram: HyperCVAD (40%), seguido de R- CHOP (9%), coincidindo de forma direta com os diagnósticos mais prevalentes (LLA e LNH). Em relação a quimioterapia, 24,52% dos pacientes com NF apresentaram atraso no próximo ciclo de Qt e 5,6% demonstrou redução da dose, além de 36% (n=19) dos pacientes apresentaram aumento entre 5–10 dias de internação. Quanto aos índices de infecção, 23% (n=12) dos pacientes com NF evoluíram para sepse, sendo seu principal foco o Abdominal (68%). Quanto ao desfecho das internações dos pacientes com NF que apresentaram sepse, 41% evoluíram para óbito. Observou-se que a NF não manejada pode levar a piora clínica, desenvolvimento de sepse, aumento do tempo de internação e até óbito.

PALAVRAS-CHAVE: Neutropenia Febril; Tumores hematológicos; Toxicidade; Infecção; Hematologia.

INCIDENCE AND IMPACT OF FEBRILE NEUTROPENIA IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH HEMATOLOGIC TUMORS

ABSTRACT: Febrile Neutropenia is a serious consequence that affects patients with hematological tumors, patients with this recent diagnosis, undergoing myelotoxic treatments, with chemotherapy being the most common. The toxicity of the dose and the type of treatment proposed predisposes these patients to diseases such as Febrile Neutropenia, when untreated, this pathology often progresses to sepsis and even death. This is a descriptive and retrospective study carried out in a cancer reference hospital in the Federal District. The study sample was made up of patients with hematological tumors hospitalized between January and July 2020, with the same patient being evaluated repeatedly. Data collection was carried out through electronic medical records using a previously structured questionnaire to evaluate qualitative and quantitative variables. 234 were evaluated, of which 53 patients progressed to Febrile Neutropenia. The most common hematological diagnosis was Acute Lymphoblastic Leukemia -ALL- (37%), followed by Non-Hodgkin Lymphoma -NHL- (35%). The most common chemotherapy protocols were: HyperCVAD (40%), followed by R-CHOP (9%), directly coinciding with the most prevalent diagnoses (ALL and NHL). Regarding chemotherapy, 24.52% of patients with NF showed a delay in the next Qt cycle and 5.6% showed a dose reduction, in addition to 36% (n=19) of patients showing an increase between 5–10 days of hospitalization. As for infection rates, 23% (n=12) of patients with NF progressed to sepsis, with the main focus being the Abdominal (68%). Regarding the stage of hospitalization of patients with NF who presented sepsis, 41% died. Note that untreated NF can lead to clinical worsening, development of sepsis, increased hospital stay and even death.

KEYWORDS: Febrile Neutropenic; Hematologic malignancies; Toxicity; Infection, Hematology.

INTRODUÇÃO

Câncer é a denominação utilizada para um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela perda de controle da divisão celular e capacidade de disseminação para outros tecidos de acordo com suas características fisiopatológicas. Os tumores hematológicos compõem a divisão das neoplasias correspondendo a aproximadamente 5% de seu total, eles constituem um agrupamento de doenças que acometem a produção e o desenvolvimento celular na medula óssea e linfonodos, sendo compostos por Linfomas, Leucemias, doenças mieloproliferativas e mielodisplásicas, e Mieloma múltiplo (TORRES; SOARES, 2015; INCA, 2020).

Nos tumores hematológicos existe a necessidade de estabelecer agilidade entre diagnóstico e tratamento devido à evolução clínica acelerada da doença (ALMEIDA *et al.*, 2020; ANDRADE; SAWADA; BARICHELLO, 2013). Os tratamentos atuais propostos incluem principalmente esquemas quimioterápicos em altas doses, gerando toxicidades (ANDRADE; SAWADA; BARICHELLO, 2013).

A toxicidade hematológica em especial é um efeito adverso desejado para avaliação da resposta tumoral ao tratamento, entretanto, a imunodepressão, secundária à doença de base ou como consequência da intensificação do tratamento, torna os pacientes altamente suscetíveis à infecções, sendo a principal causa de morbimortalidade secundária ao tratamento do câncer (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016).

A Neutropenia Febril (NF) surge nesse contexto como uma das situações críticas que compõem o grupo das emergências oncológicas. Ela pode ser definida pela disfuncionalidade ou diminuição na contagem de neutrófilos, apresentando valores <1.500 células/mm³, atingindo os maiores riscos de infecção em contagens globais ≤ 500 neutrófilos/mm³. A neutropenia pode ainda ser funcional, quando possuem disfuncionalidade celular mesmo em contagens absolutas dentro dos valores de referência (SBP, 2018). A febre normalmente acompanha a NF, tendo como característica a medida única de temperatura oral $\geq 38,5$ °C, ou uma temperatura ≥ 38 °C por 1 hora contínua, ou em dois episódios com intervalo de, pelo menos, 12 horas (SBP, 2018; PEREIRA; LIMA, 2017)

Sabe-se que mais de 80% dos pacientes com neoplasias hematológicas apresentarão NF (BALESSO *et al.*, 2010), sendo ela responsável por grande suscetibilidade a quadros infecciosos, que se graves e não tratados evoluem rapidamente para sepse. É uma emergência que tendo sua gravidade associada ao não manejo nas primeiras 48 horas, apresenta grande taxa de mortalidade (BARROSO; QUINTERO; RIVAS, 2020). É indispensável conhecer as características deste agravo, identificar os riscos que o paciente possui para seu desenvolvimento, bem como o período de maior suscetibilidade para sua ocorrência, o que facilita seu diagnóstico e manejo.

Devido aos importantes índices de mortalidade, é preconizado que a identificação e o manejo inicial da NF ocorram em até 1(uma) hora após a chegada do paciente, de forma

a minimizar as consequências por ela geradas. Pacientes que adquirem infecções durante o tratamento, com frequência adiam ciclos de quimioterapia (Qt), reduzem doses de ciclos subsequentes e progridem para o estado de piora, podendo evoluir ao óbito (ORNELAS-SANCHEZ *et al.*, 2018).

Percebendo a fragilidade imunológica apresentada pelos pacientes e a frequente necessidade de internações e intervenções ligadas ao tratamento e diagnóstico, se torna indiscutível a necessidade de propor protocolos para manejo clínico da Neutropenia Febril (ORNELAS-SANCHEZ *et al.*, 2018). Considera-se que a proposição de estratégias só ocorre, com excelência, após o diagnóstico situacional por meio de caracterização da população e agravos em uma instituição, levando propostas de melhorias direcionadas.

OBJETIVO GERAL

Identificar a incidência de Neutropenia Febril e caracterizar o perfil clínico e infeccioso em pacientes com tumores hematológicos durante a internação hospitalar terciária do Distrito Federal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com neoplasias hematológicas;
- Avaliar os desfechos clínicos de pacientes com NF;
- Avaliar incidência de sepse e suas características em pacientes hematológicos;
- Avaliar seguimento clínico utilizado para pacientes com diagnóstico de NF;
- Correlacionar características clínicas e de atendimento ao aparecimento da NF.

MÉTODO

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, transversal e retrospectivo, desenvolvido em uma Unidade de Hematologia Clínica de cuidados para adultos e idosos.

Amostra

A amostra do estudo foi composta por pacientes com tumores hematológicos hospitalizados entre os meses de janeiro a julho de 2020 que desenvolveram Neutropenia Febril. Desse estudo foram excluídos pacientes com outras doenças hematológicas isoladas, duplicatas de prontuário, prontuários não encontrados de acordo com monitoramento de

entradas do setor, e ainda prontuários incompletos ou com informações incompatíveis. A confirmação da NF se deu apenas sob o diagnóstico médico confirmado no Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP). Nesse estudo optou-se por avaliar cada internação por NF, podendo um mesmo paciente ser avaliado repetidamente.

Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu por meio de consulta ao PEP durante o período de março a novembro de 2021 utilizando o sistema eletrônico *MV+ Soul Hospitalar*®. Os dados coletados foram agrupados por meio de um questionário incluindo como variáveis de caracterização da amostra: A) sexo; B) idade; C) comorbidades; D) diagnóstico atual; e E) hábitos de vida (etilismo e tabagismo). Para classificação do grau de Neutropenia Febril utilizou-se os seguintes critérios baseados em Hugles et al., (2002).

- Leve: 1.000 a 1.500/células/mm³
- Moderada: 500 a 1.000/células/mm³
- Grave: < 500/células/mm³
- Severa: < 100 células/mm³

Quanto à avaliação clínica considerou-se: A) Tempo de internação; B) Tratamento prévios; C) Quimioterapia; D) Uso de profiláticos (sulfametoxazol + trimetoprima); E) Consequências da NF; F) Perfil microbiológico do paciente em NF G) Perfil antimicrobiano; H) Uso de prévio de Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF); Para o perfil de antimicrobianos utilizou-se o critério de prescrição em até 24h após a admissão.

Quanto à evolução clínica buscou-se observar: A) Piora clínica (considerada como a necessidade ou a internação na Unidade de Terapia Intensiva - UTI-); B) Diagnóstico de sepse e foco. Ao final avaliou-se também desfechos, como destino de alta ou óbito.

Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva dos dados, na qual as medidas categóricas foram apresentadas por meio de frequências e proporções (%) e as medidas numéricas por meio de média (desvio padrão) e mediana (intervalo-interquartil). A normalidade das variáveis numéricas foi analisada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Todas as análises foram realizadas utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS)® versão 23.0.

Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde do Instituto de Gestão Estratégica em Saúde do Distrito Federal sob parecer 4.206.29, respeitando os preceitos éticos estabelecidos pela Resolução 466/2012.

RESULTADOS

Para alcançar o objetivo proposto pelo estudo foram avaliadas 243 internações ao todo, e por fim, observou-se o valor de 53 internações por NF, sendo que 7 pacientes foram internados mais de uma vez com a mesma patologia. Para avaliações clínicas e epidemiológicas individuais de cada paciente, avaliou-se 46 prontuários.

A amostra inclui em sua maioria homens (56%), com idade média de 46 anos (DP=16), sendo 26 a idade mais frequente entre a amostra. O tempo médio de internação dos pacientes foi de 9.84 dias, com variação mínima e máxima, respectivamente, de 1 a 43 dias.

Dentre os pacientes, 22% eram ex-tabagistas, 20% mantiveram o tabagismo mesmo após o diagnóstico, 56% negavam qualquer hábito de etilismo ou tabagismo. Quanto às comorbidades, as mais frequentes foram Hipertensão arterial sistêmica -HAS- (32%), seguidos de Diabetes Mellitus -DM- (17%) e Depressão (9%), sendo que 46% dos pacientes negavam qualquer comorbidade.

O diagnóstico hematológico mais comum foi de Leucemia Linfoblástica Aguda -LLA- (37%), seguido de Linfoma Não-Hodgkin -LNH- (35%). Ainda 4% desses pacientes realizaram previamente Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). No status geral dos tratamentos, 11% (n=5) dos pacientes encontravam-se em cuidados paliativos. Esses dados podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização amostral dos pacientes com tumores hematológicos.

Características Gerais	Medidas Descritivas (n= 46, f %)
Sexo	
Feminino	20 (44)
Masculino	26 (56)
Hábitos de vida	
Etilismo	9 (20)
Ex-etilista	5 (11)
Ex-tabagista	10 (22)
Tabagismo	9 (20)
Nega uso de substâncias lícitas	26 (56)
Comorbidades prévias	
Depressão	4 (9)
Diabetes <i>Mellitus</i>	8 (17)
DPOC	1 (2)
DRC	1 (2)
Hepatite	2 (4)
HIV	2 (4)
Hipertensão Arterial	15 (32)
IRA	2 (4)
TVP	1 (2)
Úlcera péptica	2 (4)
Nega	21 (46)
Diagnóstico	
LLA	17 (37)
LLC	2 (4)
LMA	2 (4)
LMC	4 (9)
LNH	16 (35)
MM	3 (7)
SMD	2 (4)

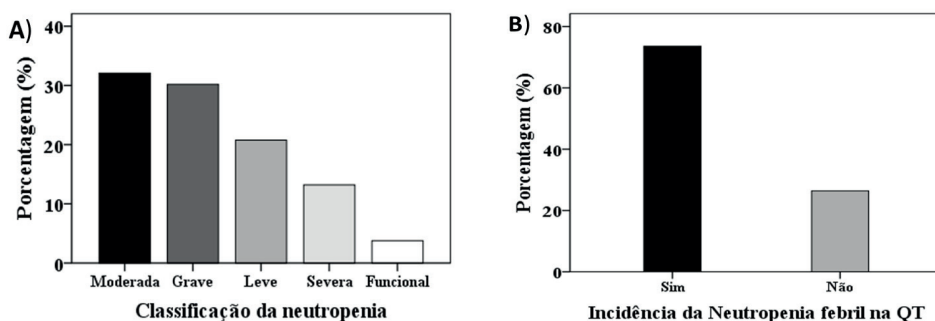
Dados expressos em média (desvio padrão) e frequência absoluta (percentual).

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DRC: Doença Renal Crônica; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; IRA: Insuficiência Renal Aguda; LNH: Linfoma não Hodgkin; LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda; LLC: Leucemia Linfocítica Crônica; LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda; LMC: Leucemia Mielocítica Crônica; MM: Mieloma Múltiplo; SMD: Síndrome Mielodisplásica; TVP: Trombose Venosa Profunda;

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Ao avaliar as internações constatou-se que a incidência de NF foi de 22.64%. Quanto ao grau de neutropenia, observou-se que mais de 30% dos pacientes cursaram com NF moderada (32%), seguida de NF grave (30%). Observou-se também que 26% (n=14) dos pacientes que evoluíram para NF não haviam realizado quimioterapia prévia, conforme observado na Figura 1:

Figura 1: Classificação e incidência da Neutropenia Febril.

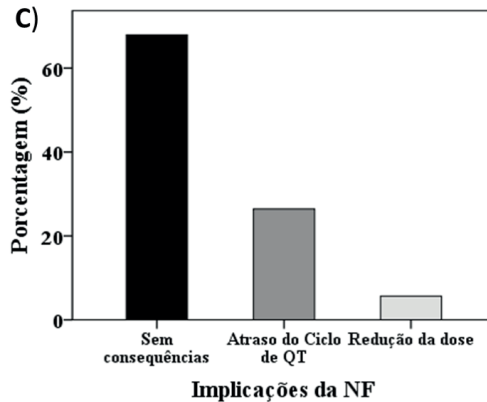


Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Quanto aos pacientes com NF que realizaram Qt, os protocolos quimioterápicos mais comuns foram: HyperCVAD (40%), seguido de R- CHOP (9%), coincidindo de forma direta com os diagnósticos mais prevalentes (LLA e LNH). Quando foram diagnosticados com Neutropenia Febril, 43% (n=23) dos pacientes que realizaram Qt se encontravam em **NADIR**. Encontrou-se ainda que 66% dos pacientes que apresentaram NF fizeram uso prévio de *G-CSF* durante o tratamento.

As implicações da Neutropenia Febril em pacientes que realizaram quimioterapia mostraram que mais de 60% da amostra não demonstrou qualquer consequência, uma menor parcela (24,52%) apresentou atraso no próximo ciclo de Qt e 5,6% demonstraram redução da dose (Figura 3).

Figura 3: Impactos da Neutropenia Febril sobre a quimioterapia.



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Além da grande maioria dos pacientes não apresentar consequências relacionadas a Qt, houveram consideráveis aumentos no tempo de internação, sendo que: 36% (n=19) dos pacientes tiveram um aumento entre 5–10 dias; 15% (n=8) permaneceram por até 15 dias, e 23% (n=12) ultrapassou 15 dias de internação devido aparecimento da NF.

Dos pacientes que deram entrada com NF, 42% coletaram apenas hemocultura, 28% coletaram hemocultura e urocultura. Foi acrescentada investigação para *Aspergillus fumigatus* em 3 pacientes. Ainda, 9% coletaram apenas culturas de rotina por meio de swabs retais e em 15% não houve coleta de cultura na admissão (Tabela 2). Não houve alterações significativas no crescimento microbiológico estudado, apesar disso, *Stafilococcus Epidermis/Hominis/Hominis e Epidermis* e a *Klebsiella pneumoniae Carbapenemase* apresentaram incidências de 8% das culturas positivas (Tabela 2). Cabe ressaltar que 20% das culturas não apresentaram resultados por ausência de insumos para análise laboratorial.

Quanto aos índices de infecção, 23% (n=12) dos pacientes com NF evoluíram para sepse, sendo seu principal foco o Abdominal (68%). Quanto aos antimicrobianos, 11% dos pacientes com NF confirmada não utilizaram antibióticos nas primeiras 24 horas de internação. É importante salientar que 72% dos pacientes utilizavam como profilaxia **Sulfametoxazol**, devido à rotina do setor, não sendo incluído na contagem de antimicrobianos.

Tabela 2. Descrição do perfil infeccioso das internações dos pacientes com tumores hematológicos acompanhados.

Características Gerais	f (%)
DIAGNÓSTICO DE SEPSE	12 (23)
Foco da Sepsis	
Abdominal	8 (68)
Cutâneo	1 (8)
Não esclarecido	1 (8)
Pulmonar	1 (8)
Urinário	1 (8)
Perfil patológico da cultura	
<i>Candida Tropicalis</i>	1 (2)
<i>Escherichia coli</i>	2 (4)
<i>Klebsiella pneumoniae Carbapenemase</i>	4 (8)
<i>Micrococcus</i>	1 (2)
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	3 (6)
<i>Stafilococcus aureus</i>	1 (2)
<i>Stafilococcus Epidermis/Hominis/ Hominis e Epidermis</i>	4 (8)
Positivo sem identificação	1 (2)
Sem crescimento	20(38)
Ausência de insumos para análise	8 (20)
ANTIMICROBIANOS	f (%)
	38 (72)
Uso de profilaxia bacteriana	
Apenas 1 antibiótico	21 (39)
1 antibiótico + 1 antifúngico	4 (8)
2 antibióticos	10 (19)
2 antibióticos + 1 antifúngico	11 (21)
2 antibióticos + 2 antifúngicos	1 (2)
Não utilizou	6 (11)

Dados expressos em frequência e percentual (%).

Notas: Antibióticos utilizados consistiram em: Amicacina; Azitromicina; Cefepime; Ceftriaxona Ciprofloxacino; Clavulin; Daptomicina; Ertapenem; Linezolida; Meropenem; Polimixina B Tazocin; Tigeciclina; Vancomicina. E os antifúngicos utilizados: Adilafugina, Anfotericina B; Fluconazol, Voriconazol. **Nota:** CVP: Cateter Venoso Periférico; CVC: Cateter Venoso Central; TOT: Tubo orotraqueal; SNE: Sonda Nasoenteral

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Quanto ao desfecho clínico dos pacientes com NF com sepsis, 41% (n=5) evoluíram para óbito. Das internações dos pacientes por NF, em 30% os pacientes evoluíram para piora clínica, sendo que 5% desses (n=3) necessitou de UTI.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi observado que a maioria amostral era do sexo masculino (56%), dado que corrobora com um estudo realizado no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HAMERSCHLAK *et al.*, 2006). Sabe-se que doenças hematológicas são mais comuns em homens, tanto no Brasil quanto no mundo, especialmente leucemias e linfomas (INCA, 2020; SCHELENZ; GILES; ABDALLA, 2012; MIRIAN *et al.*, 2020)

A idade média dos participantes do estudo foi de 46 anos, sendo 26 anos a idade mais frequente, demonstrando uma maioria de população jovem-adulta (INCA, 2020), o que corrobora com o principal diagnóstico encontrado no estudo que foi a LLA, sendo naturalmente mais frequente nas faixas etárias mais jovens, semelhante ao que ocorre em alguns subtipos de linfomas. Entretanto, um estudo realizado em uma unidade de referência estadual no tratamento oncológico na rede pública de saúde em Belém, que utilizou dados de pacientes com leucemias e linfomas, observou uma distribuição bimodal, com um segundo pico de idade em torno dos 50 anos (BARBOSA *et al.*, 2015).

Neste estudo, encontrou-se como principais comorbidades HAS e DM, o que foi compatível com dados de uma coorte retrospectiva realizada em um hospital colombiano. No estudo citado, após HAS e DM, o HIV foi encontrado como terceira principal comorbidade (6,6%), dado esse próximo ao que foi encontrado no estudo em questão que demonstrou que 4% dos pacientes possuíam HIV (ARROYAVE-PEÑA *et al.*, 2019). Porém, existem discrepâncias no tamanho amostral que não permitem comparações adequadas. Apesar disso, os achados caracterizam parte da amostra com imunodeficiência prévia, contribuindo para o aparecimento de infecções e principalmente piora clínica se relacionada a outras comorbidades.

Quanto aos hábitos de vida, esse estudo evidenciou que 42% dos pacientes fizeram ou fazem uso de tabaco, enquanto 31% são etilistas. Atualmente, diversos estudos examinam potenciais riscos para neoplasias hematológicas, sendo de difícil definição devido a etiologia dessas doenças. Entretanto sabe-se que a exposição à radiação e benzeno já são fatores de riscos estabelecidos para leucemias agudas, mas estima-se que o tabagismo também pode ter ligação com o desenvolvimento de LMA e MM (INCA, 2020).

No atual estudo, os diagnósticos mais prevalentes foram LLA, seguido de LHN. Um estudo realizado de 2014-2018 investigou portadores de doenças linfoproliferativas em um CACON e observou frequência significativamente maior de casos de LNH (42%), dado equivalente ao presente estudo (MIRIAN *et al.*, 2020). Estes achados reforçam os dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2020) e de outros estudos sobre a prevalência de doenças hematológicas (BARBOSA *et al.*, 2015).

No mesmo estudo realizado em um CACON a incidência de NF foi de 19,4%, valores próximos aos do estudo em questão (22,64%), porém utilizando também tamanhos

amostrais diferentes, o que dificulta uma correlação direta das variáveis, ainda assim, ambos os estudos descrevem a neutropenia como a maior consequência do tratamento e doença hematológica (BARBOSA *et al.*, 2015; PAULUS; SIMON, 2009).

A utilização de medicamentos antineoplásicos pode causar neutropenia e aumentar o risco de sepse. Observou-se no presente estudo que 74% dos pacientes que apresentaram Neutropenia Febril haviam realizado quimioterapia prévia, apesar disso, 26% (n=14) dos pacientes não realizaram Qt, e ainda assim apresentaram NF. Contudo, sabe-se que esse agravo também pode ocorrer devido a doença de base, sem possuir relação direta com o tratamento. De acordo com o INCA, as leucemias demonstraram o maior risco para complicações infecciosas ligadas à neutropenia, principalmente devido à infiltração da medula óssea por células leucêmicas impactando no desenvolvimento e maturação de outras células hematológicas (INCA, 2018; LOPES; IYEYASU; LOPES, 2013).

Os esquemas quimioterápicos mais encontrados no estudo foram HyperCVAD seguido de r-CHOP, protocolos muito usados na indução do tratamento da LLA e LNH respectivamente. Quase todos os quimioterápicos utilizados nesses protocolos exercem mielotoxicidade, sendo que alguns apresentam essas características mais emergentes, e quando em NADIR, as chances de o paciente apresentar NF com infecções se tornam ainda maiores (FERREIRA *et al.*, 2017; LOPES; IYEYASU; LOPES, 2013; BARROSO *et al.*, 2008).

A NF pode causar grandes impactos no tratamento, sendo em pacientes que realizaram quimioterapia podem ser fatais. Apesar disso, no nosso estudo, mais de 60% da amostra não teve qualquer consequência, porém uma parcela (24,52%) apresentou atraso no próximo ciclo de Qt e demonstrou redução da dose (5,6%). Além das consequências já descritas, 36% (n=19) dos pacientes tiveram um aumento no tempo de internação entre 5–10 dias e 23% (n=12) ultrapassou 15 dias de internação devido ao aparecimento da NF.

Um estudo realizado em 2018 por Ibrahim *et al.* demonstrou as principais consequências ocorridas com os pacientes em NF, sendo elas: aumento da hospitalização (4,2%), descontinuação (4,9%) e atrasos (3,5%) da quimioterapia, e a redução da dose de quimioterapia (12,7%). Essas consequências demonstram grande importância no plano terapêutico de neoplasias oncológicas, pois aumentam o tempo de tratamento, diminuem chances de cura da doença, elevam os custos de tratamento pelo tempo de internação e, principalmente, impactam na qualidade de vida dos pacientes (LUCHNO; CARVALHO, 2019; IBRAHIM *et al.*, 2018).

A presente pesquisa verificou que a gravidade da Neutropenia Febril foi principalmente moderada (32%). Uma revisão integrativa realizada de 2013-2018, avaliou que pacientes previamente neutropênicos depois de expostos a regimes terapêuticos intensos, principalmente no NADIR, evoluíram para neutropenias graves e severas. Em nove estudos avaliados, a neutropenia foi superior a 50%, apresentando altas incidências de infecções quando classificadas como graves (CONTE; SGNAOLIN; SGNAOLIN, 2019).

De acordo com o atual estudo, 23% dos pacientes com NF evoluíram com sepse e destes, 41% (n=5) para óbito. A incidência de sepse em pacientes hematológicos com Neutropenia Febril costuma variar de 7 a 45%, geralmente agravando para quadros clínicos mais críticos (RODRIGUEZ; PANEQUE; GONZÁLEZ, 2021). Logo após a identificação é necessária a coleta de culturas e principalmente investigação de focos de infecções (SPB, 2018; BARROSO; QUINTERO; RIVAS, 2020). Os resultados encontrados na pesquisa demonstraram que 15% dos pacientes não tiveram coleta de qualquer cultura na admissão por NF e 42% coletou apenas hemocultura. Além disso, o serviço ainda contou com grandes falhas, pois 9% das culturas coletadas no estudo atual não foram geradas pela falta de insumos para análise laboratorial.

A coleta de cultura serve para guiar o uso de antimicrobianos para obtenção de êxito no tratamento da sepse e diminuição dos riscos de óbito. Uma revisão sistemática realizada por Barroso et al. (2020), demonstrou o acrônimo *ESKAPE* utilizado para descrever os principais patógenos encontrados em culturas, sendo eles: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.* (BARROSO; QUINTERO; RIVAS, 2020).

Em um protocolo hospitalar construído, baseado em Freifeld *et al.* (2011), para guiar o manejo da NF, encontrou-se que os patógenos mais comuns no contexto de NF GRAM(+) são: *Staphylococcus aureus*; *Enterococcus*, incluindo cepas vancomicina resistente; *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*; e *Streptococcus pyogenes* e GRAM(-): *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobater*, *Acinetobacter sp.*, e *Stenotrophomas maltophilia*.

No atual estudo, 38% dos pacientes não tiveram crescimento microbiológico nas culturas, porém apresentaram crescimento em *Stafilococcus Epidermis/Hominis/Hominis* e *Epidermis* e a *Klebsiella pneumoniae Carbapenemase* seguido de *Pseudomonas Aeruginosa*, demonstrando uma correlação dos patógenos encontrados em outros hospitais, porém cada instituição tem seu perfil microbiológico baseado na população que a frequenta (FREIFELD *et al.*, 2011).

O principal foco de sepse do estudo foi o abdominal (68%). Em um estudo realizado em 2013-2014 em um hospital da região Sul do Brasil, os focos mais prevalentes de sepse foram pulmonares, seguidos de trato urinário e abdominal. Dados microbiológicos sempre são afetados pelo local de estudo, apesar disso, o conhecimento dos patógenos que infectam os pacientes é importante pois guia o tratamento terapêutico infeccioso (BARRETO *et al.*, 2016).

Os antimicrobianos prescritos no presente estudo, a Vancomicina e o Meropenem foram os mais frequentes, seguidos do Tazocin e Voriconazol nas primeiras 24 horas. A maioria das diretrizes orienta o início do tratamento antimicrobiano empírico de amplo espectro como cefepima, imipenem-cilastatina, meropenem ou piperacilina-tazobactam, nos de bactérias multirresistentes, recomenda-se adicionar um aminoglicosídeo (BARROSO; QUINTERO; RIVAS, 2020).

Um grande número de instituições trabalham com suprimento material e pessoal reduzido necessitando adequar o uso de certos tratamentos indicados em protocolos, apesar disso, entende-se a necessidade de educar a equipe salientando os riscos da negligência de ações e os benefícios gerados pelo emprego de protocolos, pois resultados como do estudo realizado, onde 11% dos pacientes com NF confirmada não utilizaram antibióticos nas primeiras 24 horas de internação são comuns e impactam diretamente no curso da doença dos pacientes.

Estudos recomendam o uso de G-CSF como intervenção farmacológica para diminuir a incidência de NF em pacientes com cânceres. 66% dos pacientes do referido estudo em curso utilizaram G-CSF. Uma revisão sistemática com metanálise concluiu que O G-CSF profilático reduz o risco de NF e mortes precoces, incluindo mortalidade relacionada à infecção, corroborando com um estudo realizado por Flores et al em 2010, que evidenciou a redução da ocorrência de NF em cerca de 60% com o uso profilático de Pegfilgrastim® desde o início do ciclo da quimioterapia (KUDERER *et al.*, 2007; FLORES; ERSHLER, 2010).

Outros estudos encontraram resultados semelhantes com o uso de G-CSF, tornando-se a intervenção medicamentosa profilática impactante como profilaxia para Neutropenia Febril (FERREIRA *et al.*, 2017).

Por fim, nesse estudo 74% dos pacientes receberam alta médica e 20% evoluíram para óbito. Apesar do êxito no manejo da NF, a taxa de óbito ainda foi alta. A literatura aponta que a Neutropenia Febril é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes onco-hematológicos submetidos à quimioterapia, variando de 2,6% a 50%, a presença de outros fatores de riscos pode piorar o prognóstico, como é caso da sepse (THURSKY; WORTH, 2015).

Observou-se também neste estudo outros fatores que influenciam na piora clínica de pacientes com NF, levando ao aumento da hospitalização, à administração de antibióticos por via endovenosa, a reduções de dose e a atrasos de tratamento, os quais impactam fortemente nos resultados de sobrevida global dos pacientes (O'BRIEN; DEMPSEY; KENNEDY, 2014).

Atualmente, não existe um protocolo de manejo de NF consolidado na instituição pesquisada, constituindo-se em um desafio a ser enfrentado. A adesão a um protocolo de gestão e manejo da Neutropenia Febril repercute favoravelmente na gestão de antimicrobianos, visto que fundamenta o uso racional de antibióticos, diminui a frequência de pioras clínicas e sepse, e conseqüentemente minimiza taxas de mortalidade. Estudos que utilizaram o índice de gravidade MASCC obtiveram maior precisão na pontuação e na identificação da gravidade da NF e suas complicações (FERREIRA *et al.*, 2017). A construção e aplicação de protocolos baseados em escalas e estudos clínicos implicaria diretamente na melhoria dos resultados institucionais encontrados.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações do estudo foram compostas principalmente por irregularidades das informações nos prontuários eletrônicos, dificuldade em estabelecer critérios clínicos para identificação da Neutropenia Febril, sepse e investigações microbiológicas, viés amostral da dos pacientes internados com alto risco para NF devido índice MASCC <21 , além da diminuição do tempo de acompanhamento devido a interferência maior da COVID-19 no setor investigado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, SB et al. **Perfil Dos Pacientes em um Ambulatório de triagem em Onco-Hematologia em serviço terciário público em São Paulo.** Brasil. Vol. 42. Issue S2., p270. Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini - Hospital Brigadeiro, São Paulo, 2020.

ANDRADE, V.; SAWADA, N.O; BARICHELLI, E. **Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico.** 47(2): 355-361. Rev. esc. enferm. USP [Internet], 2013.

ARROUYAVE-PEÑA, T et al. **Características de los pacientes adultos con Neutropenia Febril en un hospital universitario** (Medellín, 2012-2016). 38(2):108-113. Med UPB, 2019.

BARBOSA, S.F.C et al. **Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil.** Rev Pan-Amaz Saude, 2015.

BARRETO, M.F.C et al. **Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients' hospitalization.** Rev Esc Enferm USP. 2016.

BARROS, L.L.S; MAIA, C.S.F; MONTEIRO, M.C. **Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva.** 24(4)388-396; Cad. saúde colet. [Internet], 2016.

BARROSO, S. et al. **Orientações para a prevenção da Neutropenia Febril em doentes submetidos a quimioterapia.** Acta Médica Portuguesa, v. 21, n. 1, p. 7-20, 2008.

BARROSO, S.G; QUINTERO, S.Y; RIVAS, C.Y.C. **Diagnóstico y tratamiento de la Neutropenia Febril en el paciente oncohematológico.** Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet], 2020.

BELLESO, M; COSTA, S.F; CHAMONE, D.A.F; LLACER, P.E.D. **Screening for the outpatient treatment of febrile neutropenia.** Edição: 32(5):402-08. Rev Bras Hematologia e Hemoterapia, 2010.

CONTE, F.M; SGNAOLIN, V; SGNAOLIN, V; **Neutropenia Associated with the Treatment of Breast Cancer: Integrative Literature Review.** Rev. bras. cancerol, 2019.

FERREIRA, J.N et al. **Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature.** Rev Bras Enferm [Internet], 2017.

FLORES, Q.I.; ERSHLER, W. **Managing Neutropenia in Older Patients With Cancer Receiving Chemotherapy in a Community Setting.** 14(1)81-6. Clin J Oncol Nurs [Internet]. 2010.

FREIFELD, Alison G. et al. **Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America.** Clinical infectious diseases, v. 52, n. 4, p. e56-e93, 2011.

HAMERSCHLAK, N. et al. **Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mielóide aguda com o transplante de medula óssea: a experiência brasileira.** v. 28, n. 1 Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [online]. 2006.

IBRAHIM, M. F. K. et al. **A multi-center pragmatic, randomized, feasibility trial comparing standard of care schedules of filgrastim administration for primary febrile neutropenia prophylaxis in earlystage breast cancer.** v. 168, n. 2, p. 371–379, Breast Cancer Research and Treatment, 2018.

INCA, Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2020;** Rio de Janeiro, 2020.

INCA: Instituto Nacional do Câncer. **Leucemia: subtipos** [Internet]. Rio de Janeiro, 2018.

KUDERER, Nicole M. et al. **Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review.** Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet], 2007.

LOPES, A; IYEYASU, A; LOPES, L.F. **Oncologia para a graduação.** 3. ed. São Paulo: Lemar; 2013.

LUCHNO, C.W; CARVALHO, G.P. **Toxicidade e efeitos adversos decorrente do tratamento quimioterápico antineoplásico em pacientes pediátricos: revisão integrativa.** ISSN: 1983-652X; jan.-mar. 2019.

MIRIAN, D.O et al. **Avaliação do perfil epidemiológico das neoplasias onco-hematológicas de pacientes atendidos pelo instituto de câncer de três lagoas, no período de 2014 a 2018.** Home > Vol 6, No 2 < Oliveira, 2020.

O'BRIEN ,C; DEMPSEY, O; KENNEDY, M.J. **Febrile neutropenia risk assessment tool: Improving clinical outcomes for oncology patients.** Eur J Oncol Nurs. [Internet], 2014.

ORNELAS-SANCHÉZ, M. et al. **Golden Hour a capacity-building initiative to decrease life-threatening complications related to neutropenic fever in patients with hematologic malignancies in low- and middle-income countries.** Nov;2(Suppl1):63-6. Blood Adv, 2018.

PAULUS, S; SIMON, D. **Febrile neutropenia in children with cancer.** vol. 634 (2009): 185-204. Advances in experimental medicine and biology, 2009.

PEREIRA, G.R; LIMA, M.C. **Neutropenia febril: revisão da literatura em pacientes oncológicos.** Edição: n.3, v.1, artigo nº 09, p. 116 – 123. Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico, Janeiro/ Junho 2017.

RODRIGUEZ, P;M; PANEQUE, P.M.O; CONZÁLEZ, P.J. **Importancia del mapa microbiológico en el tratamiento antibiótico empírico de pacientes hematológicos con Neutropenia Febril.** Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet], 2021.

SBP, Sociedade Brasileira de Pediatria. **Diretrizes para o manejo inicial da Neutropenia Febril, pós quimioterapia, em crianças e adolescentes com câncer.** Departamento Científico de Oncologia, 2018.

SCHELENZ, S; GILES, D; ABDALLAH, S. **Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre.** Jul;23(7):1889-93. Ann Oncol., 2012.

THURSKY, K.A; WORTH, L.J. **Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved?** Curr Opin Infect Dis, 2015.

TORRES, VBL; SOARES, M. **Pacientes com neoplasias hematológicas internados nas unidades de terapia intensiva: novos desafios para o intensivista.** 27(3): 193-195. Rev. bras. ter. intensiva, 2015.