

Andreia Ribeiro Pereira Aguiar de Paula

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, LABORATORIAL E PREDITOR DE GRAVIDADE DE
PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS INTERNADOS NA UTI PEDIÁTRICA DO HOSPITAL
INFANTOJUVENIL DE CÂNCER DE BARRETOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Lopes

Coorientadora: Dr^a. Luciana Coelho Sanches

Barretos, SP

2020

Andreia Ribeiro Pereira Aguiar de Paula

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, LABORATORIAL E PREDITOR DE GRAVIDADE DE
PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS INTERNADOS NA UTI PEDIÁTRICA DO HOSPITAL
INFANTOJUVENIL DE CÂNCER DE BARRETOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Lopes

Coorientador: Dr^a. Luciana Coelho Sanches

Barretos, SP

2020

P324p Paula, Andreia Ribeiro Pereira Aguiar de.

Perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e preditor de gravidade de pacientes neutropênicos febris internados na UTI pediátrica do Hospital Infantojuvenil de Câncer de Barretos. / Andreia Ribeiro Pereira Aguiar de Paula. - Barretos, SP - 2020.

177 f. : il.

Orientador: Luiz Fernando Lopes.

Coorientador: Luciana Coelho Sanches.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2020.

1. Neoplasia. 2. Criança. 3. Neutropenia febril. 4. Fatores de risco. 5. Sepsis. 6. Choque séptico. I. Autor. II. Lopes, Luiz Fernando. III. Sanches, Luciana Coelho. IV. Título.

CDD 618.92 994

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Martins Fideles dos Santos Neto CRB 8/9570

Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

FOLHA DE APROVAÇÃO

Andréia Ribeiro Pereira Aguiar de Paula

Perfil epidemiológico, clínico e laboratorial de pacientes neutropênicos febris internados na UTI pediátrica do Hospital Infantojuvenil de Câncer de Barretos.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 23/04/2020

Banca Examinadora:

Dra. Fabianne Altruda de Moraes Costa Carlesse

Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo.

Dra. Lilian Maria Cristofani

Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Dr. Luiz Fernando Lopes

Orientador

Dra. Luciana Coelho Sanchez

Coorientadora

Dr. Flávio Mavignier Cárcano

Presidente da Banca

Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

Os pesquisadores declaram não ter qualquer conflito de interesse relacionado a este estudo.

Dedico esta dissertação de mestrado aos meus familiares, de modo muito especial aqueles que sempre me estimularam e deram valioso apoio para que eu seguisse minha profissão como médica. In memoriam às minhas inesquecíveis avós Marine Gonçalves Pereira e Teresinha de Jesus Carvalho Ribeiro e à minha tia, madrinha e segunda mãe Vera Maria Pereira da Rocha Calixto, que tanto me ajudaram nos anos de faculdade. In memoriam aos meus pais Waldyr Pereira e Therezinha Maria Ribeiro Pereira, fonte de estímulo diário em minha vida.

Ao meu estimado tio Walter Pereira que muito contribuiu para minha formação como médica, me dando valiosos presentes, livros de medicina, durante o curso de medicina, fonte valiosa de conhecimento. À minha irmã Ana Maria Ribeiro Pereira pelo grande companheirismo de sempre. Ao meu marido Mário José de Paula pela parceria e estímulo na profissão médica bem como aos seus pais José Vicente de Paula (in memoriam) e Maria Ana Aguiar de Paula. Aos meus tesouros nesta vida meus filhos Mário André e Miguel Ribeiro Pereira Aguiar de Paula, aos quais desejo deixar como ensinamento a importância de procurarmos de modo contínuo aprimoramento e o saber.

Dedico ainda ao escritor Archibald Joseph Cronin que foi fonte de inspiração para mim na medicina com seu livro A Cidadela (O romance de um médico), livro que li na adolescência e me fascinou sobre os possíveis caminhos na vida profissional de um médico, tanto em relação ao conhecimento e aos títulos pós graduação como em relação à assistência médica.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Professor Dr. Luiz Fernando Lopes** tanto pela orientação no mestrado como pela grande motivação e incentivo à pesquisa clínica, além de ser um grande exemplo profissional para mim.

À minha coorientadora e amiga **Dr^a. Luciana Coelho Sanches** pelo grande apoio ao estudo e pelo grande exemplo na terapia Intensiva.

À minha estimada assessora **Dr^a. Fabianne Carlesse** a qual me acompanhou em todas as bancas de mestrado e que tanto contribuiu e ensinou para meu conhecimento em neutropenia febril com seu vasto conhecimento no assunto.

À banca de defesa **Dr^a. Fabianne Carlesse** e **Dr^a. Lilian Cristofani** pela empatia e pelas importantes contribuições à dissertação.

Ao meu professor de bioestatística **Marco Antonio de Oliveira** que tanto contribuiu com a pesquisa, assim como todos do **Núcleo de Epidemiologia e Bioestatística - NEB**.

À pós graduação e aos professores da pós graduação que se dedicam aos alunos com tanto empenho.

Aos amigos da pós-graduação, em especial à **Bruna Mançano, Crislaine Lima e Aline Loureiro**.

À equipe da Biblioteca, **Martins e Milene**.

À minha estimada professora de inglês **Ida Miriam da Silva**.

A todo o **NAP Infantil**, em especial a **Diego** e **Glaucia** que me acompanharam com tanta atenção.

Agradeço também com muito respeito e carinho aos nossos **pacientes do Hospital Infantojuvenil** de Barretos.

À toda **equipe multidisciplinar da UTI Pediátrica**, em especial a **Daiane, Fernanda Jabour** e Mariana Murra pela parceria nos estudos .

À infectologista pediátrica do Hospital Infantil, **Dr^a. Seila Prado**.

À toda **equipe médica oncológica pediátrica** da Fundação PIO XII à **Dr^a Bianca** , à **Dr^a. Érica**, à **Dr^a. Gisele**, ao **Dr. Mário**, à **Dr^a Nádia**, à **Dr^a. Neysimélia**, à **Dr^a. Patrícia**, ao **Dr. Rafael**, à **Dr^a Roberta** e ao **Dr. Robson**.

“...viu que as nuvens acumuladas no horizonte tomavam a forma de uma cidadela”.

A. J. Cronin

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia do câncer	1
1.2	Epidemiologia do câncer infantojuvenil (0 a 19 anos)	2
1.3	Tipos de câncer infantojuvenil	3
1.4	Infecção e câncer	6
1.5	Infecção e câncer infantil	7
1.5.1	Alterações clínicas nas complicações infecciosas graves em crianças e adolescentes	9
1.5.2	Mortalidade atual mundial por sepse severa e por choque séptico pediátrico	9
1.6	Definição de neutropenia febril	10
1.6.1	Células fagocíticas: segunda linha de defesa inata do hospedeiro às infecções	10
1.7	Definição de bacteremia	11
1.8	Definições de sepse grave e choque séptico	12
1.9	Alterações laboratoriais na neutropenia febril, na neutropenia febril com sepse grave e na neutropenia febril com choque séptico	12
1.10	Estratificação de risco de gravidade em pacientes pediátricos com neutropenia febril	17
1.11	Manejo da Neutropenia	21
1.12	Mortalidade em pacientes com Neutropenia Febril	25
2	JUSTIFICATIVA	27
3	OBJETIVOS	28
3.1	Objetivo geral	28
3.2	Objetivos específicos	28
4	MATERIAIS E MÉTODOS	29

4.1	Delineamento do estudo	29
4.2	População do estudo	29
4.3	Critérios de elegibilidade	29
4.3.1	Critérios de inclusão	29
4.3.2	Critérios de exclusão	29
4.4	Fluxo de atividades	29
4.5	Variáveis de Estudo	31
4.5.1	Variáveis epidemiológicas	31
4.5.2	Variáveis clínicas	32
4.5.3	Variáveis laboratoriais	34
4.5.3.1	Variáveis hematológicas	34
4.5.3.2	Culturas	34
4.5.3.3	Pesquisa de <i>Clostridioides difficile</i> com pesquisa de toxinas A e B	35
4.5.3.4	Galactomanana	35
4.5.3.5	Variáveis bioquímicas	35
4.5.4	Variáveis de exames de imagem	36
4.5.5	Variáveis de Tratamento	36
4.5.5.1	Uso de Antimicrobianos	36
4.5.5.2	Uso de estimulador de crescimento de granulócitos: filgrastima	37
4.5.5.3	Tratamento de suporte de terapia intensiva pediátrica	37
4.5.5.4	Desfechos	37
4.6	Ficha de coleta de dados	37
4.7	Análise estatística	38
4.8	Amostra do estudo	38
4.9	Questões éticas	38
5	RESULTADOS	40
5.1	Resultados de dados sociodemográficos e tempos de neutropenia, intervalo de quimioterapia e neutropenia, febre e avaliação nutricional dos 120 pacientes nos primeiros episódios de NF	40
5.2	Resultados de variáveis clínicas nos primeiros episódios de NF	43

5.3	Resultados de variáveis laboratoriais nos primeiros episódios de NF	46
5.4	Resultados de focos infecciosos nos primeiros episódios de NF	50
5.5	Resultados de exames de imagens nos primeiros episódios de NF	52
5.6	Resultados de antimicrobianos utilizados nos primeiros episódios de NF	53
5.7	Resultados de dados sociodemográficos e tempos de neutropenia, intervalo de quimioterapia e neutropenia, febre, ventilação mecânica, hemodiálise e internação nos novos episódios de NF	54
5.8	Resultados das variáveis clínicas na admissão e evolução nos novos episódios de NF	55
5.9	Resultados de variáveis laboratoriais nos novos episódios de NF	57
5.10	Resultados de focos infecciosos nos novos episódios de NF	59
5.10.1	Focos infecciosos	59
5.11	Resultados de exames de imagens nos novos episódios de NF	61
5.12	Resultados de antimicrobianos utilizados nos novos episódios de NF	61
5.13	Desfechos dos primeiros e dos novos episódios de NF	62
5.14	Óbitos de pacientes com NF na UTI pediátrica	64
5.15	Desfechos entre os tumores hematológicos e tumores sólidos	64
5.16	Análises univariadas de sobrevivência	65
5.17	Análises multivariadas de sobrevivência	78
6	DISCUSSÃO	79
6.1	Estudos descritivos sobre episódios de NF	79
6.2	Estudos sobre fatores preditivos de gravidade	83
6.3	Estudos sobre diferenças de evolução em episódios de NF entre neoplasias hematológicas e tumores sólidos	90
6.4	Estudos sobre documentação microbiológica nos episódios de NF	91
6.5	Estudos sobre taxas de mortalidade nos episódios de NF	98
6.6	Limitações e aspectos positivos do presente estudo	102
7	CONCLUSÃO	103

REFERÊNCIAS	104
ANEXOS	116
Anexo A - Ficha de coleta de dados de dados do estudo	116
Anexo B - Variáveis clínicas: frequência cardíaca	124
Anexo C - Variáveis clínicas: frequência respiratória	125
Anexo D - Variáveis clínicas: hipotensão	126
Anexo E - Variáveis clínicas: escala de coma de Glasgow para avaliação de nível de consciência	127
Anexo F - Variáveis laboratoriais bioquímicas	128
Anexo G - Variáveis laboratoriais bioquímicas: cálcio sérico por idade	129
Anexo H - Variáveis laboratoriais bioquímicas: creatina sérico por idade	130
Anexo I - Variáveis hematológicas	131
Anexo J - Protocolo institucional de neutropenia febril infantil do Hospital de Câncer de Adulto e Infantojuvenil de Barretos	132
Anexo K - Parecer de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa	137
Anexo L - Tabela 9 A: Exames de imagem para diagnósticos clínicos nos primeiros e novos episódios de NF	144
Anexo M - Tabela 21 A: Análises univariadas de sobrevivência sem significância estatísticas	146

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma do estudo.	30
Figura 2 -	Tipos de focos infecciosos nos primeiros episódios de neutropenia febril (n=120 episódios).	50
Figura 3 -	Tipos de infecções documentadas microbiologicamente nos primeiros episódios neutropenia febril.	51
Figura 4 -	Tipos de focos infecciosos documentados nos novos episódios de neutropenia febril.	60
Figura 5 -	Tipos de infecção documentados microbiologicamente nos novos episódios de neutropenia febril (n= 9 episódios).	60
Figura 6 -	Análise de sobrevida global por faixas etárias.	69
Figura 7 -	Análise de sobrevida global em pacientes com doenças oncológicas hematológicas em recaída e outras doenças oncológicas.	69
Figura 8 -	Análise de sobrevida global em pacientes com temperatura axilar >40°C e <40°C.	70
Figura 9 -	Análise de sobrevida global em pacientes com diminuição na relação pressão arterial de oxigênio (PaO ₂) sobre fração inspirada de oxigênio (FIO ₂).	70
Figura 10 -	Análise de sobrevida global em pacientes com hipotensão.	71
Figura 11 -	Análise de sobrevida global em pacientes com alteração de tempo de	

	enchimento capilar (TEC).	71
Figura 12 -	Análise de sobrevida global em pacientes com oligúria.	72
Figura 13 -	Análise de sobrevida global em pacientes com pH < 7,35.	72
Figura 14 -	Análise de sobrevida global em pacientes com lactato arterial <1,5, de 1,5 a 5 e > 5 mmol/L.	73
Figura 15 -	Análise de sobrevida global em pacientes com hipocalcemia.	73
Figura 16 -	Análise de sobrevida global em pacientes com hipomagnesemia.	74
Figura 17 -	Análise de sobrevida global em pacientes com hipoalbuminemia.	74
Figura 18 -	Análise de sobrevida global em pacientes com uso de ventilação mecânica.	75
Figura 19 -	Análise de sobrevida global em pacientes com uso de noradrenalina.	75
Figura 20 -	Análise de sobrevida global em pacientes com uso de vasopressina.	76
Figura 21 -	Análise de sobrevida global em pacientes com uso de adrenalina.	76
Figura 22 -	Análise de sobrevida global em pacientes com sepse grave.	77
Figura 23 -	Análise de sobrevida global em pacientes com choque séptico	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados sociodemográficos e clínicos do estudo. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	41
Tabela 2 -	Idade em anos dos pacientes e tempos em dias de neutropenia, febre, ventilação mecânica, hemodiálise e o tempo de internação nos primeiros episódios de neutropenia febril na UTI Pediátrica. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	42
Tabela 3 -	Avaliação do índice de massa corporal (IMC) e classificação do estado nutricional dos pacientes. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	43
Tabela 4 -	Variáveis clínicas cardiocirculatórias e respiratórias na admissão e na evolução da internação na UTI Pediátrica nos primeiros episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	44
Tabela 5 -	Valores de temperatura axilar, frequência cardíaca, frequência respiratória e escala de nível de consciência de Glasgow no primeiro episódio de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	45
Tabela 6 -	Variáveis clínicas de tratamento de suporte intensivo nos primeiros episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	46
Tabela 7 -	Hemograma na admissão na UTI Pediátrica e valores de proteína C reativa (PCR) na admissão, de 24 a 48hs e após 48hs e bioquímica.	

	Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	47
Tabela 8 -	Microrganismos identificados em culturas nos primeiros episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	49
Tabela 9 -	Focos infecciosos identificados clinicamente nos primeiros episódios de neutropenia febril e episódios com mucosite (dano de barreira mucosa). Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	52
Tabela 9 A-	Exames de imagem realizados nos primeiros e nos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	144
Tabela 10 -	Uso de antimicrobianos pelo total de pacientes na admissão nos primeiros episódios de neutropenia febril e uso de sulfametoxazol-trimetoprim e de fluconazol profilático e uso de antifúngicos. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	53
Tabela 11 -	Variáveis sociodemográficas e clínicas nos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	54
Tabela 12 -	Tempos em dias relacionados a neutropenia, a febre, ao tempo de ventilação mecânica , à hemodiálise e tempo de internação nos novos episódios de neutropenia febril na UTI Pediátrica. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	55

Tabela 13 -	Variáveis clínicas cardiocirculatórias e respiratórias na admissão e na evolução da internação na UTI Pediátrica nos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	56
Tabela 14 -	Variáveis clínicas de tratamento de suporte intensivo nos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	57
Tabela 15 -	Exames laboratoriais na admissão na UTI Pediátrica, hemograma, valores de proteína C reativa (PCR) na admissão, de 24 a 48hs e após 48hs e bioquímica nos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	58
Tabela 16 -	Microrganismos identificados em culturas nos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	59
Tabela 17 -	Uso de antimicrobianos na admissão nos novos episódios de neutropenia febril, uso de sulfametoxazol-trimetoprim e de fluconazol profilático e uso de antifúngicos. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	62
Tabela 18 -	Desfechos dos primeiros e dos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	63
Tabela 19 -	Taxas de alta da UTI Pediátrica e de óbito na UTI Pediátrica nos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	64

Tabela 20 -	Óbitos, taxas de sepse grave e choque séptico nos tumores hematológicos e sólidos. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	65
Tabela 21 -	Análises univariadas de sobrevivência com significância estatística. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	66
Tabela 21 A-	Análises univariadas de sobrevivência sem significância estatística. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	146
Tabela 22 -	Análise multivariada - Regressão de Cox. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).	78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Quadro de artigos usados na discussão no item 6.1 e o presente estudo.	82
Quadro 2-	Quadro de artigos usados na discussão no item 6.2 e o presente estudo.	87
Quadro 3-	Quadro de artigos usados na discussão no item 6.3 e o presente estudo.	91
Quadro 4-	Quadro de artigos usados na discussão no item 6.4 e o presente estudo.	95
Quadro 5-	Quadro de artigos usados na discussão no item 6.5 e o presente estudo.	101
Quadro 6-	Valores normais de frequência cardíaca por idade.	124
Quadro 7-	Valores normais de frequência respiratória por idade.	125
Quadro 8-	Definição de hipotensão por idade.	126
Quadro 9-	Escala de coma de Glasgow para avaliação de nível de consciência.	127
Quadro 10-	Valores de referência de exames laboratoriais bioquímicos.	128
Quadro 11-	Valor de referência de cálcio sérico por idade.	129
Quadro 12-	Valor de referência de creatina sérica por idade.	130

LISTA DE ABREVIATURAS

ANC	Contagem absoluta de neutrófilos
bpm	Batimentos por minuto
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIA	Centro de Intercorrências Ambulatoriais
CICI	Classificação Internacional do Câncer na Infância
CIG	Complicações infecciosas graves
DANT	Doenças e agravos não transmissíveis
DP	Desvio padrão
FC	Frequência cardíaca
FiO2	Fração inspirada de oxigênio.
FOI	Focos de origem indeterminada
FR	Frequência respiratória
G-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos de citocinas
HCB	Hospital de Câncer de Barretos
HR	<i>Hazard-ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IDSA	Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
IL-6	Interleucina 6
IMC	índice de massa corporal
irpm	Incursões respiratórias por minuto
LCR	Líquor cefalorraquidiano
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia Linfoblásticas Aguda
LMA	Leucemias Mielóide Aguda
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
MNCs	Monócitos
NAP	Núcleo de Apoio ao Pesquisador

NF	Neutropenia febril
O2	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PaO2	Pressão arterial de oxigênio
PCR	Proteína C reativa
PCT	Procalcitonina
PMNs	Polimorfonucleares
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
<i>RedCap</i>	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RHC	Registros Hospitalares de Câncer
SG	Sobrevida Global
SNC	Sistema Nervoso Central
SNPs	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SPROUT	<i>The sepsis prevalence, outcomes and therapies study</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEC	Tempo de enchimento capilar
TMO	Transplante de Medula Óssea
UTIP	Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica
UTIPs	Unidades de terapia intensiva pediátricas

LISTA DE SÍMBOLOS

\leq	Menor igual
\geq	Mayor igual
$^{\circ}\text{C}$	Grau Celsius
%	Porcentagem
<	Menor
=	Igual
>	Mayor
n°	Número
p	Valor de p

RESUMO

De Paula ARPA. *Perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e preditor de gravidade de pacientes neutropênicos febris internados na UTI Pediátrica (UTIP) do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos. Dissertação (Mestrado)*. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2020.

JUSTIFICATIVA: A neutropenia febril (NF) é uma complicação frequente do tratamento quimioterápico em crianças com doenças oncológicas e pode tornar-se uma emergência oncológica, com complicações infecciosas graves. Identificar fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais em pacientes oncológicos pediátricos com NF que podem estar associados a complicações infecciosas graves é importante para uma melhor abordagem terapêutica, diminuição das taxas de mortalidade e melhora na sobrevida. **OBJETIVO:** Traçar o perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e preditor de gravidade dos pacientes oncológicos pediátricos com NF internados na UTIP do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos, Brasil de junho de 2013 até janeiro de 2018. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo retrospectivo e analítico com revisão dos prontuários dos pacientes oncológicos de 0 a 18 anos com episódios de NF após quimioterapia, internados em nossa UTIP. Foram analisados dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de 120 pacientes por consulta dos prontuários e no sistema SisOnco e alguns pacientes apresentaram mais de um episódio, totalizando 140, todos os dados foram registrados na base de dados *RedCap*. **RESULTADOS:** A maioria dos pacientes tinham doenças oncológicas hematológicas (80,8%), principalmente leucemias limfoblásticas agudas (LLA) 30% e leucemias mieloides agudas (LMA), 29,2%. A média de idade foi de 8,5 anos. Os principais microrganismos identificados em culturas foram bactérias Gram-negativas, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Em 59 episódios houve necessidade de ventilação mecânica e em 13 de hemodiálise. Os fatores preditivos de gravidade nas análises multivariadas foram os tumores hematológicos em recaída (LLA, LMA e linfoma Não-Hodgkin) com valor de $p=0,007$; o tempo de enchimento capilar menor que 2 segundos ($p=0,02$); o tempo de enchimento capilar maior que 3 segundos ($p<0,001$) e a variável laboratorial valor de cálcio sérico $<7\text{mg/dL}$ ($p=0,01$). A taxa de sepse grave foi de 38,57%, a de choque séptico 37,85% e a de mortalidade 25,71%. **CONCLUSÃO:** Em nossa

UTIP a maioria das crianças e adolescentes com episódios de NF tinha doenças oncológicas hematológicas (80,8%). A média de idade foi de 8,5 anos. Os microrganismos mais identificados foram bactérias Gram-negativas, principalmente *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Os fatores preditivos de gravidade para menor sobrevivência nas análises multivariadas foram as neoplasias hematológicas em recaída; o tempo de enchimento capilar anormal e a variável laboratorial valor de cálcio sérico <7mg/dL. A taxa de sepse grave foi de 38,57%, a de choque séptico 37,85% e a de mortalidade 25,71% .

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasia; Criança; Neutropenia febril; Fatores de risco; Sepse; Choque séptico.

ABSTRACT

De Paula ARPA. *Epidemiological, clinical, laboratory and severe predictor profile of febrile neutropenic pediatric patients admitted to the Pediatric ICU (PICU) of the Barretos Children's Cancer Hospital. Dissertation (Master's degree)*. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2020.

BACKGROUND: Febrile neutropenia (FN) is a frequent complication of chemotherapy treatment in children with oncological diseases and can become an oncological emergency with serious infections complications. To identify epidemiologic, clinical and laboratory factors, in oncologic pediatric patients with febrile neutropenia that can be associated to severe infectious complications is important to a better therapeutic approach, to decrease the mortality rates and to improve survival rates. **AIM:** To trace the epidemiologic, clinical, laboratory and severity predictor profile of pediatric oncologic in-patients with FN admitted to PICU at the *Barretos Children's Cancer Hospital*, Brazil from June/2013 to January/2018.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective and analytic study with review of medical records of cancer patients aged 0 to 18 years old with episodes of FN after chemotherapy admitted to our PICU. Epidemiological, clinical and laboratorial data were analyzed from 120 patients by consulting the medical records and in the SisOnco system and some patients had more than one episode, totaling 140 episodes, all data were recorded in the REDCAP database. **RESULTS:** Most patients had hematological diseases (80.8%), mainly acute lymphoblastic leukemia (ALL) 30% and acute myeloid leukemia (AML), 29.2%. The average age was 8.5 years old. The main microorganisms identified in cultures were Gram negative bacterias, mainly *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. The predictors of severity for lower survival in multivariate analyses were hematological neoplasms in relapse (ALL, AML and Non-Hodgkin's Lymphoma); the abnormal capillary filling and the laboratory variable serum calcium value <7mg/dL. The rate of severe sepsis was 38.57%, that of septic shock 37.85% and that of mortality 25.71%. **CONCLUSION:** In our PICU, most children and adolescents with FN episodes had hematologic cancer diseases (80.8%), the average age was 8.5 years old, the most identified microorganisms were *Gram-negative bacteria*, principally *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. The predictors of severity for lower survival were hematological neoplasms in relapse; capillary filling time less than two seconds; capillary

filling time greater than three seconds; and the laboratory variable serum calcium value lower than 7mg/dL. The rate of severe sepsis was 38.57%, that of septic shock 37.85% and that of mortality 25.71%.

KEYWORDS: Neoplasm; Child; Febrile neutropenia; Risk factors; Sepsis; Shock septic.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do câncer

As doenças e agravos não transmissíveis (DANT) são os principais responsáveis pelo adoecimento e óbito da população no mundo. Estima-se que, em 2008, 36 milhões dos óbitos (63%) ocorreram em consequência das DANT, com destaque para as doenças cardiovasculares (48% das DANT) e para o câncer (21%). As transições demográficas e epidemiológicas globais sinalizam um impacto cada vez maior de incidência de câncer nas próximas décadas¹.

Informações sobre a ocorrência de câncer e seu desfecho são requisitos essenciais para programas nacionais e regionais para o controle do câncer, além de pautar a agenda de pesquisa sobre o câncer. Os registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e as informações sobre mortalidade são a base sobre a qual se apoiam¹.

A estimativa mundial mostra que, em 2012, ocorreram 14,1 milhões de casos novos de câncer e 8,2 milhões de óbitos¹.

Os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão)¹.

Estima-se, para o Brasil, no biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de câncer. O cálculo global corrigido para o sub-registro, segundo Mathers *et al.*, aponta a ocorrência de 640 mil casos novos. Essas estimativas refletem o perfil de um país que possui os cânceres de próstata, pulmão, mama feminina e cólon e reto entre os mais incidentes, entretanto ainda apresenta altas taxas para os cânceres do colo do útero, estômago e esôfago¹.

A distribuição da incidência por região geográfica mostra que as regiões Sul e Sudeste concentram 70% da ocorrência dos casos novos; sendo que na região Sudeste encontra-se quase a metade dessa incidência¹.

1.2 Epidemiologia do câncer infantojuvenil (0 a 19 anos)

O câncer infantojuvenil consiste em um conjunto de doenças que apresentam características próprias em relação ao tipo histológico e ao comportamento clínico².

O câncer em crianças e adolescentes é considerado raro quando comparado com o câncer em adultos e corresponde a de 1 a 4% de todos os tumores malignos, na maioria das populações. Nos países em desenvolvimento, onde a população de crianças chega a 50%, esta proporção do câncer infantil representa 3 a 10% do total de neoplasias. Já nos países desenvolvidos, ela diminui, chegando a cerca de 1%. No Brasil corresponde a 2 a 3% de todos os tumores malignos registrados².

Entre os tipos de câncer infantojuvenil em todo o mundo, a leucemia é o mais comum na maioria das populações (25 a 35%). Nos países desenvolvidos, os linfomas correspondem ao terceiro tipo de câncer mais comum; ficando atrás, em incidência, das leucemias e dos tumores de sistema nervoso central (SNC). Já nos países em desenvolvimento, esse é o segundo mais incidente. Os tumores do sistema nervoso central representam 8 a 15% dos tipos, sendo o tumor sólido mais frequente na faixa etária pediátrica. Os tumores embrionários, como retinoblastoma, neuroblastoma e nefroblastoma (tumor de Wilms), são responsáveis por cerca de 20% de todos os tumores infantojuvenis e quase nunca ocorrem em outra faixa etária. Os carcinomas representam menos de 5% dos tumores na infância, sendo o tipo mais frequente nos adultos².

As neoplasias que ocorrem em crianças menores de 1 ano se diferem do ponto de vista clínico e biológico, daquelas que acometem as crianças maiores de um ano. Em todo o mundo, correspondem a aproximadamente 10% de todas as neoplasias diagnosticadas até os 14 anos. Em geral, apresentam taxas de incidência maiores para o sexo masculino, exceto as leucemias. O tumor mais frequente no mundo nesta faixa etária é o neuroblastoma, seguido de leucemias agudas, de tumores de sistema nervoso central e do retinoblastoma².

Estimou-se a ocorrência de 12.500 casos novos de câncer em crianças e adolescentes (entre 0 e 19 anos) no Brasil, para o biênio de 2018-2019, sendo o percentual mediano dos tumores infantojuvenis observados nos RCBP brasileiros de 3%².

As Regiões Sudeste e Nordeste apresentaram os maiores números de casos novos, 5.300 e 2.900, respectivamente, seguidas pelas Regiões Centro-Oeste (1.800 casos novos), Sul (1.300 casos novos) e Norte (1.200 casos novos)².

No Brasil as leucemias são o tipo de câncer infantojuvenil mais frequente (26%), seguido de outros tumores epiteliais (14%), linfomas (14%) e Sistema Nervoso Central (13%)².

A sobrevida estimada para todas as neoplasias em crianças e adolescentes foi cerca de 64%, variando de 50% na Região Norte, 60% na Região Nordeste, 65% na Região Centro-Oeste, 70% na Região Sudeste e 75% na Região Sul².

A mortalidade por câncer em crianças e adolescentes possui padrões geográficos diferentes. Enquanto nos países desenvolvidos, a neoplasia é considerada a segunda causa de morte na infância, correspondendo de 4 a 5% dos óbitos em crianças de 1 a 14 anos; nos países em desenvolvimento, essa proporção é bem menor, cerca de 1%, em razão das mortes por doenças infecciosas serem a principal causa de óbito lá².

No Brasil os óbitos por câncer entre crianças e adolescentes correspondem à segunda causa de morte. Esse padrão se diferencia na Região Norte, onde a mesma ocupa a quinta posição. Em 2015 nesta região ocorreram 35 mil óbitos nessa faixa etária².

No Brasil, ocorreram em 2015, 2.704 óbitos por câncer infantojuvenil (de 1 a 19 anos) correspondentes a 7,9% das causas de morte, sendo a segunda maior causa em todas as regiões².

1.3 Tipos de câncer infantojuvenil

O câncer infantil corresponde a um grupo de várias doenças que têm em comum a proliferação descontrolada de células anormais e que pode ocorrer em qualquer local do organismo. Há uma Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI) com 12 grupos de tumores oncológicos pediátricos².

- **Grupo I: Leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas**

As Leucemias Mielóide Aguda (LMA) predominam em crianças abaixo de 1 ano, depois ocorre com mais frequência a Leucemia Linfoblásticas Aguda (LLA) em crianças, com um pico de incidência entre 2 a 3 anos, sendo mais frequente em meninos. A LLA corresponde a 80% de todos os tipos de leucemia abaixo de 5 anos de idade².

- **Grupo II: Linfomas e neoplasias reticuloendoteliais**

Os linfomas são um grupo heterogêneo de doenças malignas originárias do tecido linfoide, apresentando comportamento biológico e características epidemiológicas distintas na faixa etária pediátrica. Em geral acometem mais o sexo masculino. É raro o diagnóstico de linfoma antes de 5 anos de idade. O subtipo de Linfoma Não-Hodgkin mais frequente é o Linfoma de Burkitt, acometendo mais crianças entre 5 a 15 anos. O linfoma de Hodgkin é mais comum em adolescentes até os 19 anos².

Nos registros brasileiros os linfomas representam 14% de todas as neoplasias em crianças e adolescentes, sendo o terceiro tipo de neoplasia mais frequente de 0 a 14 anos e o segundo tipo de neoplasia mais frequente até os 19 anos².

- **Grupo III: Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) e miscelânea de neoplasias intracranianas e intraespinhais**

No grupo III, incluem-se além de tumores de histologia maligna, alguns de histologia benigna. Os tumores do SNC mais frequentes na faixa etária pediátrica são os meduloblastomas cerebelares e os tumores neuroectodérmicos primitivos (Pnet, do inglês, primitive neuroectodermal tumor). Neoplasias intracranianas e intraespinhais não especificadas na maioria dos registros brasileiros analisados correspondem a 30% dos tumores de SNC tanto na faixa etária de 0 a 14 como na de 0 a 19 anos².

- **Grupo IV: Neuroblastoma e outros tumores de células nervosas periféricas**

Os tumores do sistema nervoso simpático são responsáveis por 7,8% de todos os cânceres em crianças menores de 15 anos no mundo. No Brasil eles representam 4,3% do total de tumores infantojuvenis².

No grupo IV o tumor mais frequente na criança é o neuroblastoma, que é também o tumor sólido extracraniano mais frequente. Nos registros brasileiros o pico etário ocorre em menores de 4 anos².

- **Grupo V: Retinoblastoma**

O retinoblastoma, tumor intraocular maligno, pode ocorrer de forma familiar ou esporádica. Mundialmente corresponde de 2 a 4% das neoplasias que ocorrem de 0 a 14 anos. Um percentual semelhante foi observado nos registros de câncer brasileiros².

- **Grupo VI: Tumores renais**

Os tumores renais correspondem mundialmente a aproximadamente 7% de todas as neoplasias que ocorrem na infância. No Brasil esse percentual é de 4,5%².

O nefroblastoma , ou tumor de Wilms, é o tumor renal maligno mais frequente na infância, correspondendo a 95% dos tumores desse grupo. O carcinoma renal é raro na criança, equivalendo de 2 a 6% de todos os tumores renais nessa faixa etária com igual frequência entre os sexos. Existe um pico de incidência do tumor de Wilms entre o 2º e 3º anos de vida, sendo que 75% dos pacientes têm menos de 5 anos e 90% menos de 7 anos. No Brasil existe um discreto predomínio no sexo feminino. O pico etário da incidência apresenta-se na faixa de 1 a 4 anos².

- **Grupo VII: Tumores hepáticos**

Os tumores hepáticos são raros na criança, correspondendo a 1,1% de todas as neoplasias de 0 a 19 anos².

O hepatoblastoma incide mais no sexo masculino. Os registros de câncer brasileiros mostram um predomínio de neuroblastomas em menores de 10 anos de idade².

- **Grupo VIII: Tumores ósseos malignos**

Os tumores ósseos representam em todo o mundo 5% dos tumores malignos que ocorrem na infância e adolescência, sendo o osteossarcoma o tumor ósseo mais comum de 0 a 19 anos. Há uma discreta predominância do sexo masculino. O pico de incidência está em torno de 15 a 19 anos. Os sarcomas de Ewing têm origem neural e juntamente com o tumor neuroectodérmico primitivo, constituem a família dos tumores de Ewing. Existe um predomínio no sexo masculino².

- **Grupo IX: Tecidos moles e outros sarcomas extraósseos (sarcomas de partes moles)**

Os sarcomas de partes moles correspondem a entre 4 e 8% das neoplasias malignas na de 0 a 14 anos².

Existem dois picos etários de incidência, um de 1 a 4 anos e outro na puberdade, entre 12 e 19 anos. Existe uma discreta predominância do sexo masculino. Nos registros de câncer brasileiros esse grupo corresponde a 6% de todas as neoplasias na faixa etária de 0 a 14

anos. Entre os sarcomas, os rabdomiossarcomas foram os que apresentaram as maiores taxas de incidência².

- **Grupo X: Tumores de células germinativas, tumores trofoblásticos e neoplasias gonadais**

Mundialmente esse grupo representa de 2 a 3% de todos os cânceres de 0 a 14 anos. Na faixa etária entre 15 e 19 anos corresponde a 14%. Existem dois picos etários de maior incidência, o primeiro aos 5 anos e o segundo na adolescência. Nos registros de câncer brasileiros analisados, esse grupo de tumores representa cerca de 3% de todas as neoplasias de 0 a 14 anos e 5% para a faixa etária de 0 a 19 anos. De uma forma geral acometem mais o sexo feminino. O pico de incidência é de 15 a 19 anos².

- **Grupo XI: Outros neoplasmas malignos epiteliais e outros melanomas malignos**

Este grupo representa 2% de todas as neoplasias da faixa etária até os 14 anos. Os carcinomas de adrenal são mais frequentes no sexo feminino. Os carcinomas de tireóide são mais frequentes no sexo feminino e sua incidência aumenta com a idade. O tipo histológico papilífero do carcinoma de tireóide corresponde a 40 a 50% dos casos. Nos registros de câncer brasileiros analisados, esse grupo de tumores representa cerca de 6% de todas as neoplasias de 0 a 14 anos e 14% para a faixa etária de 0 a 19 anos. Nos registros brasileiros de câncer analisados eles correspondem a cerca de 4% de todas as neoplasias de 0 a 14 anos e 3% na faixa etária de 0 a 19 anos².

1.4 Infecção e câncer

Agentes quimioterápicos usados na terapia do câncer podem levar a mielotoxicidade ocasionando leucopenia e neutropenia em pacientes com doenças oncológicas, as quais podem estar relacionadas a complicações infecciosas, que podem ser graves, ou mesmo fatais³. A neutropenia pode dificultar a atividade fagocítica embora outros fatores também possam estar relacionados à infecção⁴. Níveis de neutrófilos na circulação sanguínea de 501 a 1000/mm³ já se relacionam a processos infecciosos, o mesmo acontece se tais níveis estiverem menores que 100/mm³, assim como o maior tempo de duração de neutropenia, podem estar associados a infecções mais graves⁴.

Bodey *et al.*, em 1966, apresentaram um estudo sobre a relação entre infecção e o grau e duração em dias de leucopenia e neutropenia em 52 pacientes com leucemia de 1 a 77 anos, os quais apresentaram 129 episódios de infecções graves, realizado no período de agosto de 1959 até abril de 1963. A presença de infecção foi relacionada ao número de neutrófilos circulantes, sendo que a prevalência de todos os tipos de infecção identificada nos pacientes diminuiu com o aumento dos níveis de neutrófilos, por outro lado, a mesma aumentou com níveis de neutrófilos inferiores a $500/\text{mm}^3$, e por quantos dias mais persistissem esses níveis inferiores, mais relação havia com a presença de infecções graves. O melhor indicador do risco de infecção foi a contagem de neutrófilos, principalmente se inferior a $100/\text{mm}^3$. Pacientes com leucemia em recaída tiveram uma frequência maior de episódios infecciosos³. As complicações infecciosas graves consideradas foram infecção do trato urinário, pneumonia, sepse e infecção fúngica disseminada. A taxa de mortalidade nestes episódios de infecção grave foi de 41% e levando-se em conta os pacientes com leucemia em recaída, foi de 47%³.

1.5 Infecção e câncer infantil

As doenças infecciosas são a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes pediátricos com câncer e a neutropenia é considerada o principal fator de risco para infecção. Os avanços no suporte diagnóstico e terapêutico das complicações infecciosas têm melhorado a sobrevivência e os desfechos clínicos nesta população. Pacientes com câncer têm maior risco de infecção devido a fatores que incluem quimioterapia, a qual induz imunossupressão e pode ocasionar prolongada aplasia de medula com neutropenia e hipogamaglobulinemia, quebra de barreiras normais fisiológicas devido à quimioterapia e radioterapia; o uso prolongado de corticoides, levando à imunossupressão em leucemias e infecções devido a cateteres venosos centrais⁵⁻¹⁰.

A resposta à febre em pacientes com neutropenia vem de células efetoras do sistema imune inato, o qual é a primeira linha de defesa do organismo contra microrganismos e inclui as barreiras mucocutâneas, o sistema de complemento, os granulócitos e os macrófagos. Quando, devido à infecção, ocorre um estímulo das células do sistema imune inato, proteínas são produzidas, podendo resultar em sintomas de infecção, sepse grave e choque séptico os quais são considerados complicações infecciosas graves⁸.

As crianças com neoplasias são susceptíveis a infecções por patógenos comuns da faixa etária pediátrica, bem como por infecções oportunistas por vírus, bactérias, fungos e parasitas⁵⁻⁷. Aproximadamente 60% dos episódios de neutropenia febril (NF) são causados por infecções bacterianas com ou sem bacteremia¹¹. A incidência de complicações infecciosas graves como sepse grave e choque séptico é baixa nos episódios de NF, mas de acordo com a agressividade da quimioterapia e tempo de neutropenia prolongado estas complicações graves podem aumentar¹².

Petrilli *et al.*, desde 1988 têm feito estudos com publicações posteriores sobre câncer infantil, neutropenia febril (NF) e risco de infecções associadas a estes episódios de NF, com dados coletados de pacientes em centros oncológicos brasileiros, com neoplasias sanguíneas e tumores sólidos. As publicações de Petrilli *et al.*, foram importantes e pioneiras para o manejo oncológico pediátrico brasileiro nos episódios de NF. O estudos avaliaram os desfechos dos episódios de NF de acordo com tratamento antimicrobiano e tipo de câncer infantil e trazem a importância da pronta administração empírica de antimicrobianos em pacientes pediátricos e adolescentes com NF após quimioterapia, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos seja devido às estratégias antimicrobianas efetivas, ou por adequado cuidado clínico, permitindo inclusive o uso de tratamento quimioterápico mais intenso o que contribui com melhora nas taxas de sobrevivência^{5, 13, 14}.

Rackoff *et al.*, em 1996, identificaram dois parâmetros importantes para identificar crianças com doenças oncológicas, com episódios de NF; com baixo, intermédio e alto risco para bacteremia; a magnitude da febre e a contagem absoluta de monócitos¹⁵.

Santolaya *et al.*, em um estudo prospectivo e multicêntrico em 2001, identificaram entre os cinco parâmetros de maior risco para infecções bacterianas invasivas em crianças com doenças oncológicas, com episódios de NF após quimioterapia, em ordem de significância os níveis de proteína C reativa (PCR), a hipotensão, a leucemia em recaída, os níveis de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ e a aplicação de quimioterapia recente menor que 7 dias¹⁶.

Santolaya *et al.*, em 2007, em outro estudo prospectivo e multicêntrico, identificaram sinais clínicos e laboratoriais associados com alto risco para infecções bacterianas graves e sinais clínicos e laboratoriais associados com o desfecho de morte em crianças oncológicas com NF. Os fatores associados com alto risco para infecções bacterianas invasivas foram acometimento da medula óssea, leucemia linfocítica aguda em recaída, tipo de neoplasia,

quimioterapia altamente mielotóxica, hipotensão, febre com temperatura axilar acima de 39°C, contagem de neutrófilos $<100 /\text{mm}^3$, contagem de monócitos $<100/\text{mm}^3$, contagem de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$, início de febre antes de 7 dias após a quimioterapia, risco da neutropenia durar mais de 7 dias após a admissão e presença de comorbidades. Os fatores associados com morte foram leucemia linfocítica aguda, hipotensão, diagnóstico de sepse, contagem de neutrófilos $<100 /\text{mm}^3$, contagem de monócitos $<100/\text{mm}^3$, aumento de escórias nitrogenadas (creatinina sérica), aumento de PCR e culturas positivas¹⁷.

Estudos em influência genética e infecções estão sendo feitos. Pode haver uma predisposição genética para o desenvolvimento de episódios de NF. Diferenças genéticas tem sido descritas como importantes neste contexto, como os polimorfismos em um único nucleotídeo (*Single Nucleotide Polymorphisms* - SNPs) influenciando o risco para infecção e complicações infecciosas⁸.

1.5.1 Alterações clínicas nas complicações infecciosas graves em crianças e adolescentes

As crianças com sepse grave e choque séptico manifestam-se inicialmente com taquicardia e perfusão periférica alterada, podendo evoluir com hipotensão. A hipotensão é avaliada pela mensuração da pressão arterial sistólica. Há correlação direta entre mortalidade e atraso na administração de antibiótico em pacientes hipotensos, com choque séptico^{18, 19}.

As alterações de perfusão são manifestadas por hipoxemia, elevação dos níveis de lactato, oligúria e alterações agudas no nível de consciência¹⁸⁻²². Em crianças com episódios de NF pós-quimioterapia, a hipotensão, além da possibilidade de ser um sinal clínico de disfunção cardiocirculatória, também pode ser um fator de risco preditivo para infecções bacterianas invasivas¹⁶.

1.5.2 Mortalidade atual mundial por sepse severa e por choque séptico pediátrico

Weiss *et al.*, em 2015 publicaram um estudo sobre epidemiologia global da sepse grave em pediatria, o estudo SPROUT (*The sepsis prevalence, outcomes and therapies study*), levando em conta todos os tipos de pacientes pediátricos com sepse grave e choque séptico, não somente os oncológicos. O estudo foi multicêntrico realizado em 26 países, de 2013 a

2014 e nos resultados obtidos há uma taxa de mortalidade hospitalar de 25% e taxa de mortalidade nas Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIP) de 24%²³.

De Souza *et al.*, publicaram em 2016 um estudo sobre mortalidade relacionada a sepse grave e choque séptico pediátrico na América do Sul, um estudo em toda a população pediátrica, não somente os pacientes oncológicos. Nele as principais disfunções observadas foram respiratória e cardiocirculatória. A taxa global de mortalidade relacionada a sepse foi de 14,2%, sendo a taxa de mortalidade observada em pacientes com sepse grave de 12,3% e a taxa de mortalidade em pacientes pediátricos com choque séptico de 23,1%²⁴.

Fleischmann *et al.*, publicaram em 2018 uma meta-análise de 15 estudos em 12 países sobre a mortalidade em pacientes neonatais e pediátricos, descrevendo uma taxa de mortalidade relacionada a sepse grave variando de 9 a 20%²⁵.

1.6 Definição de neutropenia febril

Neutropenia é uma desordem na série de granulócitos que se manifesta com o decréscimo de neutrófilos. Entre as causas de neutropenia há infecções, doenças hematológicas e doenças neoplásicas com a administração de quimioterápicos²⁶.

A neutropenia febril (NF) é uma das complicações mais comuns em pacientes com câncer em tratamento quimioterápico. A febre pode ser definida como uma temperatura axilar ajustada igual ou maior que 38°C em duas medições em um período de 6 horas ou como uma única medição maior ou igual a 38,5°C²⁷.

A neutropenia pode ser definida como o número absoluto de neutrófilos menor que 500 células/mm³, ou número de neutrófilos menor que 1000 células/mm³, com tendência a rápido declínio, usualmente nas próximas 48 horas^{6-8,11}.

A neutropenia severa é definida como número de neutrófilos absoluto < 100/mm³³¹⁶.

A temperatura corporal >38,5°C é fator preditivo positivo para infecções mais graves em indivíduos neutropênicos^{6, 15}. Durante um episódio de NF o risco de infecção é alto e a febre nestes indivíduos deve ser considerada uma emergência²⁶.

1.6.1 Células fagocíticas: segunda linha de defesa inata do hospedeiro às infecções

As células que incluem este sistema de defesa são compostas pelos polimorfonucleares (PMNs, os neutrófilos), monócitos (MNCs) e macrófagos tissulares. Seu

mecanismo de ação é por fagocitose e por mecanismos oxidativos, não oxidativos e por liberação de citocinas. Os PMNs possuem o maior grau de capacidade oxidativa e resposta a estímulos microbianos, seguido pelos MNCs, e depois pelos macrófagos. Quando os PMNs e os MNCs se apresentam depletados, os macrófagos, tais como os macrófagos pulmonares alveolares, os macrófagos esplênicos e as células de Küpfer, constituem uma barreira fagocítica residual à neutropenia⁶.

As células fagocíticas podem estar diminuídas quantitativamente ou ter alterações qualitativas em sua função. Pacientes com defeitos quantitativos ou qualitativos nos PMNs, estão sujeitos à infecções bacterianas (por agentes como a *Escherichia coli*, a *Klebsiella pneumoniae*, a *Pseudomonas aeruginosa* e microrganismos Gram-negativos resistentes) e à infecções fúngicas (por *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Fusarium spp* e fungos pertencentes à ordem *Mucorales*)⁶.

A contagem absoluta de neutrófilos (ANC) baixa, a taxa de declínio da ANC, e a duração de neutropenia são os determinantes de risco para infecção. A ANC é um determinante crítico para infecções por patógenos bacterianos e fúngicos em pacientes recebendo quimioterapia citotóxica. Além da quimioterapia citotóxica, radioterapia, infiltração da medula óssea por leucemia e anemia aplásica podem produzir neutropenia⁶.

A ANC menor que 500 células/mm³ aumenta de modo significativo o número de infecções e a neutropenia severa, menor que 100 células/mm³, aumenta o risco de infecções bacterianas e fúngicas^{6, 7, 11}.

A taxa de declínio rápida dos neutrófilos também leva a um maior risco de infecções, bem como a neutropenia que persistir por mais de 7 até 10 dias, por outro lado os pacientes que se recuperam da neutropenia dentro de 7 dias, bem como aqueles cuja a febre cessa, recuperam-se mais rápido e têm menos complicações infecciosas⁶.

1.7 Definição de bacteremia

A definição de bacteremia consiste em uma ou mais amostras de hemocultura positivas para bactéria¹¹.

1.8 Definições de sepse grave e choque séptico

Define-se sepse grave como uma disfunção orgânica causada por má regulação da resposta do hospedeiro à infecção, necessitando de ressuscitação fluídica, com soluções cristaloides como soro fisiológico a 0,9% ou ringer lactato, ou ainda com uso de soluções colóides como a solução de albumina humana. A sepse grave é uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica na presença ou como resultado de uma infecção associada à disfunção orgânica, sendo que os achados clínicos como taquicardia, alteração de tempo de enchimento capilar, diminuição do nível de consciência, oligúria, taquipnéia e os resultados laboratoriais (aumento do lactato arterial, alterações nos testes de função hepática, função renal, alterações hematológicas como a leucocitose ou leucopenia, anemia e plaquetopenia) sugerem fortemente sepse grave. A definição de choque séptico é a necessidade de uso de drogas vasoativas em pacientes com sepse grave^{18, 19, 21, 28-30}.

1.9 Alterações laboratoriais na neutropenia febril, na neutropenia febril com sepse grave e na neutropenia febril com choque séptico

- **Lactato arterial**

A medida de lactato arterial tem correlação com a perfusão tecidual. O lactato sérico é um marcador de má perfusão tecidual e é útil em ajudar no reconhecimento de pacientes com alto risco de progressão de sepse grave para choque séptico e disfunção de órgãos. Níveis de lactato arterial >3mmol/L na admissão e persistentes após 12 horas de admissão do paciente, têm valor preditivo para mortalidade^{10, 31-33}.

Jat *et al.*, em 2011 publicaram estudo prospectivo em um hospital indiano com coleta de dados de 30 crianças com choque séptico. Nos resultados foi descrito um valor de lactato arterial maior que 5 mmol/L nas horas 0-3, 12, e 24h de admissão na unidade de terapia intensiva pediátrica tinha um *odds ratio* (OR) para morte de 6.7, 12.5, e 8.6 (95% Intervalo de confiança (IC): 1.044-42.431, 1.850-84.442, 1.241-61.683) com valor preditivo positivo de 38%, 71%, 64% e valor preditivo negativo de 80%, 83%, e 83%, respectivamente³².

Bai *et al.*, publicaram um estudo em 2014 com coleta de dados de 1109 crianças internadas em unidade de terapia intensiva pediátrica entre julho de 2008 e dezembro de 2010 com a coleta dos níveis de lactato arterial nas primeiras duas horas de admissão. 859

crianças (77,5%) tinham concentração de lactato $>2,0$ mmol/L. O nível elevado de lactato na admissão foi associado significativamente com mortalidade (OR=1,38; 95%IC= 1,30-1,46; $p<0.001$), sendo assim, foi considerado um fator preditivo de mortalidade. Neste estudo 115 crianças morreram (10,4% de mortalidade)³¹.

- **Alterações laboratoriais hematológicas**

As alterações laboratoriais hematológicas comumente encontradas em pacientes com NF são nível de hemoglobina $<$ que 7g/dL, contagem de leucócitos <1000 células/mm³, contagem de neutrófilos <1000 /mm³ e principalmente <500 /mm³, contagem de monócitos <100 /mm³ e contagem de plaquetas <50.000 ^{9, 11, 17}. A contagem de plaquetas abaixo deste valor é considerada fator de risco preditivo para infecção bacteriana invasiva¹⁶.

- **Níveis de proteína C reativa, de procalcitonina e interleucinas**

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína hepática de fase aguda usada como marcador bioquímico inflamatório e seu nível de concentração sérica depende do grau de destruição tecidual, da extensão da doença maligna, da duração do período febril, e a PCR não aumenta de maneira significativa nas primeiras 24 a 48 horas do processo inicial inflamatório²⁶. A determinação de PCR sérica ajuda a identificar crianças em alto risco para infecções bacterianas^{8, 16, 34, 35}.

Um estudo da Guatemala reportou associação direta entre níveis elevados de PCR e duração do episódio de NF, bacteremia e mortalidade. Além da PCR, a pro-calcitonina (PCT) e a interleucina 6 (IL-6) são usadas como testes laboratoriais para ajudar na interpretação do risco de infecção grave e uso imediato de antibioticoterapia²⁶.

A PCT é um 116- ácido amino polipeptídico, conhecido como um pró-hormônio da calcitonina e aumenta depois de três horas do início dos sintomas do processo inflamatório podendo então ser dosada²⁶. Carnino et al publicou em 2009 um trabalho prospectivo onde coletou amostras séricas para dosagem de PCT em 65 pacientes com episódios de NF pós quimioterapia (34 com tumores sólidos e 31 com neoplasias hematológicas). A dosagem de PCT no trabalho de Carnino *et al.*, foi mais elevada em pacientes com neoplasias hematológicas do que com tumores sólidos (valor médio de 0,09 mcg/litro *versus* 0,05 mcg/litro; $p<0,0013$), tendo sido detectadas as maiores concentrações em leucemias agudas³⁶.

Sandri *et al.*, em 2008 ,publicaram pesquisa com coleta de 236 episódios de NF em pacientes com câncer após quimioterapia. Valores de PCT e PCR foram medidos nos dias -1, 0, +1, +3 e +5 do início da febre e os resultados foram analisados por regressão logística. Em 39 episódios ocorreram bacteremias, em 62 outras infecções e 135 foram classificados como febre de origem desconhecida. A concentração de PCT aumentou precocemente apenas em situações de bacteremia e outras infecções ($p < 0,001$) com níveis mais elevados no dia +1. A PCR aumentou com uma tendência similar nos três grupos (bacteremia, outras infecções e febre de origem desconhecida). O estudo concluiu que a PCT pode contribuir de modo significativo no manejo de pacientes oncológicos com NF³⁵.

O estudo transversal de Meidani *et al.*, realizado de 2010 a 2011 com o objetivo de determinar a sensibilidade e especificidade de PCT em detectar sepse em 64 pacientes com NF acima de 14 anos em um centro oncológico, em comparação com os níveis de PCR encontrou como resultados uma sensibilidade de 92,5% e especificidade de 97,3% para as dosagens de PCT e uma sensibilidade de 70,5% e especificidade de 42,5% para as dosagens de PCR. Na conclusão do estudo a dosagem de PCT pode ser considerada um fator preditivo e marcador diagnóstico para sepse em pacientes com NF²⁶.

O nível de PCT é mais elevado em processos infecciosos bacterianos e fúngicos quando comparado a processos infecciosos virais e não é aumentado em outros processos inflamatórios, relatando porém que não é um marcador preemptivo, pois seu nível só aumenta quando há uma reação inflamatória^{26, 36}. A dosagem de PCT como fator preditivo de sepse tem sensibilidade e especificidade ainda maior do que a PCR ^{26, 37-39}.

Semeraro *et al.*, em 2010 publicaram um estudo prospectivo em pacientes de 6 meses a 22 anos com tumores sólidos com episódios de NF após quimioterapia. Nele foram analisados 172 episódios de NF, 136 episódios com desfecho favorável sendo que nestes o valor sérico de PCT foi maior ($p < 0,001$). O melhor *cut-off* de PCT foi de 0,12mcg/litro, associado com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 64% e na conclusão do estudo foi descrito que a dosagem de PCT $>0,12$ mcg/litro é associada a desfechos clínicos desfavoráveis⁴⁰.

Os outros biomarcadores utilizados como as interleucinas 6, 8 e 10 são menos utilizados devido a seu custo para serem dosadas. Existem trabalhos publicados relatando baixa especificidade destes marcadores inflamatórios^{26, 37, 38, 41}. Contudo existem trabalhos que ao contrário trazem as interleucinas como preditores de sepse como Mian *et al.*, que em

2012 publicaram um estudo feito em 89 episódios de NF no qual as interleucinas 6, 8 e 10 foram associadas estatisticamente com significância em episódios de NF estratificados como de alto risco, em análises uni-variadas³³.

Santolaya *et al.*, em 2008 publicaram um estudo prospectivo com 601 episódios de NF em pacientes de alto risco com dados coletados de junho de 2004 a outubro de 2006 em que a IL-8 era um fator preditivo de para sepse grave e este biomarcador já estava elevado 24 horas antes dos pacientes terem apresentado quadro clínico de sepse grave. Assim a IL-8 foi um fator de risco na admissão IL-8 ≥ 200 pg/mL (OR: 2,39; 95%IC: 1,51-3,78) e após 24 horas a IL-8 ≥ 300 pg/mL (OR: 3,13; 95%IC: 1,92-5,08)⁴². Santolaya *et al.*, em 2013 publicaram novo trabalho com 447 episódios de NF alto risco onde novamente relacionava-se a IL-8 como fator preditivo de sepse grave⁴².

Urbonas *et al.*, em 2012 publicaram estudo onde avaliaram 61 episódios de NF em 37 crianças com doenças oncológicas. Biomarcadores, IL-6 e IL-8 foram analisados no primeiro e segundo dia de início da febre. Valores preditivos foram achados no primeiro dia para IL-6 e IL-8 (89% e 82% respectivamente) para exclusão de bacteremia e sepse. A sensibilidade foi mais baixa que a especificidade a qual foi mais alta com valores de 75 a 89%. Na conclusão do trabalho a IL-6 e IL-8 não fornecem informação inicial no primeiro e segundo dias para predição de infecção bacteriana devido à baixa sensibilidade e valor preditivo positivo, mas podem ser úteis em excluir pacientes com bacteremia ou sepse. O valor preditivo negativo para pacientes com bacteremia ou sepse no primeiro dia para a IL-6 foi de 89% com especificidade de 75% (*cut-off* de 108 pg/mL) e o valor preditivo negativo para pacientes com bacteremia ou sepse no primeiro dia para a IL-8 foi de 82% com especificidade de 84% (*cut-off* 290 pg/mL)⁴³.

De Araújo *et al.*, publicaram em 2017 estudo com o objetivo de descrever a cinética de várias citocinas do 1º ao 14º dia de início de febre e neutropenia em crianças e avaliar a performance dos mesmos como discriminadores de sepse. Foram mensurados no plasma de 35 pacientes a IL-1B, o TNF-alfa, a IL-10, a IL 12/23p40, a IL-21, a IL-6, a IL-8, a IL-17, a procalcitonina (PCT), o análogo do fator estimulador de colônias de granulócitos de citocinas (G-CSF) e o GM-CSF. 13 pacientes foram diagnosticados com sepse. As IL-6, IL-8, IL-10 e G-CSF mostraram em seus valores aumentados significância estatística em pacientes com sepse ($p < 0,005$). As IL-6, IL-8, IL-10 e PCT foram úteis para discriminar sepse, sendo

biomarcadores precoces para sepse. Foi observado ainda deficiência de IL-23 e IL-17 em pacientes com sepse ⁴⁴.

- **Outras alterações laboratoriais bioquímicas**

A hipoproteïnemia e a hipofosfatemia foram fatores associados com aumento de risco de complicações infecciosas⁴⁵. A hipofosfatemia tem efeitos deletérios por decréscimo da contratilidade miocárdica, por diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos e por dificultar a resposta dos agentes vasopressores. A hipoproteïnemia é explicada pelo gasto energético devido ao tratamento citotóxico, a baixa ingestão pelo paciente e perda de proteína por enteropatia. A hipoalbuminemia é relacionada com a perda de fluídos do intravascular para o interstício, assim como com a ocorrência de hipovolemia e hipotensão. Jeddi *et al.*, em 2010, publicaram estudo com dados de 41 pacientes de 3 anos a 58 anos, com episódios de NF pós-quimioterapia. Dos 41 pacientes, 22 apresentaram episódios de sepse grave e entre os fatores associados com a sepse grave estavam a hipofosfatemia (<0.8 mmol/l; p=0,05, OR=3,9; 95%IC: 1,3-45,7) e a hipoproteïnemia (<6,2 g/l; p=0,006, OR=4,1; 95%IC: 1,4-11,4)⁴⁵.

- **Alterações em exames de imagem**

As alterações radiológicas por radiografias de tórax e/ou tomografias de tórax compatíveis com infecções em parênquima pulmonar sugerem pneumonia.

Os episódios infecciosos de colite são diagnosticados por ecografia abdominal (ultrassonografia) ou por tomografia de abdome.

- **Culturas**

As culturas identificam bactérias e fungos a partir de amostras de sangue (hemocultura), urina (urocultura), fezes (coprocultura), culturas de outros sítios como líquido cefalorraquidiano (LCR) e cultura de lesões de pele. Culturas de sítios estéreis comprovam infecções em pacientes com NF além de identificar os microrganismos¹⁷.

A coleta pareada de hemoculturas de sangue periférico e obtidas através dos cateteres venosos centrais permite o diagnóstico de infecção relacionada ao cateter quando são realizadas culturas quantitativas e/ou automatizadas pela comparação da diferença do tempo de positividade ¹⁷.

A identificação dos microrganismos através de culturas é importante para realizar a vigilância epidemiológica sistemática dos microorganismos prevalentes nos hospitais que atendem os pacientes com neoplasias febre, sendo muito importante esta prática em pacientes com NF. A antibioticoterapia empírica nestes pacientes deve incluir os agentes prevalentes de cada centro e deve incluir terapia empírica anti *Pseudomonas sp* pelo alto nível de mortalidade destes pacientes com câncer e NF quando a antibioticoterapia é inadequada para a cobertura deste microrganismo^{46, 47}.

1.10 Estratificação de risco de gravidade em pacientes pediátricos com neutropenia febril

As crianças com neutropenia febril (NF) diferem em seu risco para infecção bacteriana e podem ser separadas em categorias de risco de acordo com parâmetros clínicos e laboratoriais. Identificar fatores de risco associados na admissão de um paciente com NF é necessário para melhor tratamento e desfecho clínico. Estratificar os riscos para complicações infecciosas graves usando ferramentas de avaliação é fundamental para a implementação das recomendações internacionais para o tratamento dos pacientes pediátricos com NF^{8, 9, 17, 48-55}.

O tipo de câncer, o intervalo entre neutropenia e quimioterapia devem ser avaliados. A NF que ocorre com intervalo de quimioterapia menor de 7 dias está associada como fator de risco para complicações infecciosas. Avalia-se também a presença de doenças oncológicas em atividade, presença de recaídas, como nos casos de leucemias linfóides e leucemias mielóides agudas e osteossarcomas, que têm maior risco para infecções graves. A presença de cateteres venosos centrais também é avaliada, pois estes constituem fatores de risco para complicações infecciosas^{3, 6, 11, 17}.

Petrilli *et al.*, em 1993, em estudo onde classificaram pacientes com leucemia e LNH em estágio avançado (III e IV) de alto risco e pacientes com tumores sólidos e LNH em estágios iniciais (I e II) de baixo risco, coletaram dados de 145 pacientes com NF, 81 classificados como de alto risco e 64 como de baixo risco, num total de 240 pacientes. A duração de neutropenia maior de 14 dias ocorreu 5 vezes mais no grupo de alto risco. O número de hemoculturas positivas foi maior no grupo de alto risco, bem como os episódios de superinfecção, quando uma nova infecção ocorreu em paciente já em vigência de

tratamento para o episódio de NF. A mortalidade foi maior no grupo de pacientes de alto risco, 8 pacientes versus 3 pacientes no grupo de baixo risco⁵.

Pacientes em que o primeiro episódios de NF tenha demorado a se recuperar têm maior risco de ocorrência de novo episódio de NF , com risco de gravidade infecciosa⁵⁶.

Com a análise de variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais pode-se realizar escore para predizer o risco de complicações infecciosas em pacientes pediátricos com NF induzida por quimioterapia^{9, 11, 17, 27, 33, 57-59}.

Paganini *et al.*, em 2007, em um estudo prospectivo e multicêntrico, avaliaram um escore para identificar o risco de mortalidade em crianças com câncer nos episódios de NF, tendo sido avaliados 1520 episódios de NF em 981 crianças, com uma amostra de derivação final de 714 episódios. Os fatores de risco significativos para mortalidade foram estágio avançado da doença maligna subjacente, comorbidades associadas e bacteremia. As comorbidades consideradas foram: 1) sangramento incoercível, hipoglicemia refratária, hipocalcemia, hipotensão, alteração do nível de consciência, insuficiência renal, disfunção hepática; 2) falência respiratória; 3) precária condição clínica; 4) celulite facial, perineal ou associada à cateter; 5) evidência de enterite ou mucosite severa; 6) infecção não controlada; 7) hemoculturas positivas nas primeiras 24 horas; As características da doença maligna subjacente importantes foram o acometimento da medula óssea, recaída da doença, presença de uma segunda neoplasia, presença prévia de quimioterapia altamente mielotóxica, doença genética e demora na recuperação da medula óssea. A pontuação do escore construído foi de 3 pontos para doença maligna em estágio avançado, 2 pontos para presença de comorbidade associada e 1 ponto para bacteremia. O somatório de 4 pontos no escore na admissão foi associado a um risco de mortalidade de 5,8%, um escore de 5 pontos foi associado a um risco de mortalidade de 15,4% e no escore máximo de 6 pontos o risco de mortalidade era de 40%. O escore foi validado estatisticamente e sua sensibilidade foi descrita como 100% e a especificidade de 83,2%. O escore elaborado foi considerado uma boa abordagem inicial prognóstica para caracterizar crianças com NF de alto risco no início do episódio⁹. A aplicação de um sistema de escore como o de Paganini *et al.*, 2007, pode ser útil em identificar as crianças e adolescentes com alto risco de mortalidade e permitir uma abordagem terapêutica inicial mais intensa e eficaz para tentar prevenir o grave desfecho de mortalidade⁹.

Santolaya *et al.*, publicaram em 2008 em estudo prospectivo, multicêntrico (6 centros hospitalares no Chile) um modelo desenvolvido de predição de risco para sepse severa, a qual não era clinicamente aparente nas primeiras 24 horas da hospitalização, estudando fatores de risco em 601 episódios de alto risco de NF em crianças com doenças oncológicas. O modelo de predição identificou 3 variáveis independentes que foram detectadas nas primeiras 24 horas de admissão hospitalar e que foram associadas com sepse grave: idade \geq a 12 anos, proteína C reativa sérica ≥ 90 mg/L e IL-8 ≥ 300 pg/mL. O risco de sepse grave aumentava com o número destas variáveis, alcançando 73% no grupo com as três variáveis presentes, com um risco relativo de 3,15 (95%IC: 1,1-9,06) comparado com as crianças sem estes fatores de risco ⁴². Santolaya *et al.*, em 2013 publicaram novo trabalho validando este modelo de predição em 447 episódios de NF de alto risco tendo sido avaliados novamente os preditores de alto risco na admissão hospitalar. O modelo de predição de risco foi validado pois a combinação de idade \geq a 12 anos, PCR ≥ 90 mg/L e IL-8 ≥ 300 pg/mL na admissão ou nas primeiras 24 horas identificou um risco de sepse grave variando de 7% a 46% com um risco relativo de 6,7 (95%IC: 2,3 -19,5) ⁵⁹.

Hakim *et al.*, em 2010 avaliaram fatores de risco pontuados em um escore para infecção bacteriana e complicações clínicas em crianças com febre e neutropenia baseados na observação clínica nas primeiras 24 horas dos episódios de NF . Pontuação menor que 19 era associada a baixo risco de complicações clínicas e escore >24 alto risco. As observações clínicas incluíam número absoluto de neutrófilos $<100/\text{mm}^3$, febre $>39^\circ\text{C}$, LMA e aparência clínica doentia. Este estudo publicou um “*cut-off*” clínico para predizer as complicações clínicas nos episódios de NF e destaca a importância da observação clínica nas primeiras 24 horas ⁶⁰.

Estudos do modelo “*Predicting infectious complications in children with cancer PICNICC*” avaliaram este modelo como um preditor de complicações infecciosas em crianças com câncer e NF⁵⁰⁻⁵². Esse modelo levou em conta doença maligna, a temperatura máxima, a má condição clínica do paciente, o nível de hemoglobina, o número de leucócitos e o número absoluto de monócitos. Este mesmo modelo de predizer complicações infecciosas foi analisado em adolescentes e adultos jovens com NF induzida por quimioterapia também para estratificar o risco de complicações para melhor abordagem. A conclusão deste modelo é que uma adequada avaliação clínica e laboratorial e o manejo terapêutico podem levar a

menores taxas de mortalidade por infecções graves em pacientes oncológicos pediátricos com NF⁶¹.

Kebudi *et al.* em 2018 publicaram em artigo de revisão que pacientes com NF podem ser classificados em baixo ou alto risco de complicações infecciosas de acordo com fatores como o tempo de neutropenia (> que 10 dias com maior risco), a profundidade da neutropenia (número absoluto de neutrófilos <100/mm³ com maior risco), o tipo de câncer (leucemias, linfomas, tumores sólidos), o estágio da doença (se em remissão, em progressão ou recaída, sendo pacientes em menor risco os que estão em remissão da doença), presença de envolvimento da medula óssea, tipo de tratamento (quimioterapia ou TMO) e presença de problemas de saúde associados (distress respiratório, hipoxemia, hipotensão, alterações neurológicas, agravos estes que colocam os pacientes em maior risco)⁵⁸.

Das *et al.*, em 2018, em estudo transversal de julho de 2013 a setembro de 2014 analisaram a taxa de mortalidade em crianças menores de 12 anos com episódios de NF em um hospital terciário na Índia. Foram analisados 414 episódios em 264 crianças. 43 crianças morreram (10,3%), 8 delas devido a sepse por fungos e 35 devido a sepse bacteriana. Os fatores preditivos de mortalidade em análise univariada incluíam intervalo de quimioterapia < 7 dias, presença de infecção que não fosse do trato respiratório superior, temperatura >39°C, PCR elevada >90mg/litro, contagem de neutrófilos <100/mm³, contagem de plaquetas <20.000/mm³, nível de hemoglobina <7,0 e albumina <2,5 g/dL⁶².

Maldonado *et al.*, em 2018 em estudo prospectivo e multicêntrico em que avaliaram os microrganismos isolados em crianças com câncer com NF categorizaram como de alto risco a presença de pelo menos um dos seguintes fatores: leucemia em recaída, LLA, LNH, neuroblastoma estágio IV, instabilidade hemodinâmica, PCR >90mg/L, ou a somatória de contagem de plaquetas \leq 50000/mm³ com quimioterapia recebida em um período \leq a 7 dias em relação ao início dos episódios de febre⁴⁶.

Delebarre *et al.*, em publicação em 2019, analisaram os episódios de NF em pacientes pediátricos com neoplasias hematológicas (leucemias e linfomas) e tumores sólidos, para analisar diferenças de infecções nestes dois grupos de doenças oncológicas. O estudo foi prospectivo de abril de 2007 a abril de 2016, em dois centros de tratamento de doenças oncológicas pediátricas franceses em Lille, com análise de 1192 episódios de NF, coleta de dados clínicos e laboratoriais, incluindo dados microbiológicos. Os pacientes incluídos tinham menos de 18 anos e pacientes em cuidados paliativos foram excluídos. Como

infecção grave foi considerada bacteremia, infecção bacteriana (culturas positivas para bactérias em sítios normalmente estéreis), infecção focal com alto risco de disseminação (celulites, pneumonia) e infecção fúngica. A taxa de infecções graves, tipos de microrganismos e desfechos foram comparados entre os dois grupos. No estudo, 66% dos episódios de NF ocorreu nos pacientes com doenças oncológicas. A taxa de infecções graves foi de 28,4% nas doenças oncológicas hematológicas versus 10,4% nos tumores sólidos. As infecções respiratórias e do trato gastrointestinal foram menos frequentes no grupo de tumores sólidos; 207 episódios de NF tiveram documentação microbiológica, 17% do total de episódios, 78% dos episódios de NF com infecção severa. Entre os microrganismos mais frequentes, houve 54 identificações de *Escherichia coli* em doenças onco-hematológicas versus 12 em tumores sólidos, 36 isolamentos de *Streptococcus sp* em doenças onco-hematológicas versus 0 em tumores sólidos, 21 de *Pseudomonas* em doenças onco-hematológicas versus 2 identificações em tumores sólidos, 11 de *Klebsiella sp* em doenças onco-hematológicas versus 0 em tumores sólidos, 10 episódios de infecções fúngicas em doenças onco-hematológicas versus 1 em tumores sólidos e 6 identificações de *Staphylococcus aureus* em doenças onco-hematológicas versus 2 em tumores sólidos. Infecções graves sem documentação microbiológica ocorreram em 60 episódios de NF, 52 dos quais em doenças hematológicas. Entre estes 60 episódios, 27 foram por pneumonia, 11 por celulite, 11 por provável aspergilose, 7 por apendicite, 3 por choque séptico e 1 por colite. A necessidade de internação em UTIP foi respectivamente de 2,5% versus 0,5%, mostrando o maior risco de gravidade em pacientes com neoplasias hematológicas. O número total de pacientes internados na UTIP foi de 23 pacientes e 5 destes faleceram (21,7% dos que internaram nas UTIP), todos com doenças oncológicas hematológicas. A mortalidade global levando-se em conta os 1197 episódios foi de 0,4%. Os resultados mostrados na publicação confirmaram a importância da variável tipo de câncer na estratificação de risco para o manejo dos episódios de NF pós quimioterapia⁶³.

1.11 Manejo da neutropenia febril

O manejo da NF no paciente pediátrico inclui uma abordagem minuciosa, com exame físico cuidadoso e procura de sinais como taquicardia, taquipnéia, hipotensão, diminuição do nível de consciência, alteração do tempo de enchimento capilar, sinais estes que podem

levar ao diagnóstico de complicações infecciosas graves . Nos episódios de NF , ou episódios de NF já com complicações infecciosas graves como a sepse grave e o choque séptico, deve ser realizada coleta de culturas e administração precoce de antibióticos de amplo espectro ^{4, 6, 64-77}. A rápida administração de antimicrobianos e a hospitalização são os procedimentos iniciais nos episódios de NF, seguidos de observação clínica rigorosa do paciente e estratificação de seu risco clínico para infecção grave^{69, 78}. Salstrom *et al.*, em 2015 publicaram que a administração rápida de antibióticos nestes pacientes com NF , em menos de 60 minutos desde o atendimento inicial, é uma importante medida de qualidade em centros oncológicos pediátricos e melhora o desfechos clínico nestes pacientes, reduzindo a mortalidade⁷⁹.

Haeusler *et al.*, em 2017 publicaram artigo sobre o manejo da NF através de pesquisa feita em 16 centros entre Austrália e Nova Zelândia com médicos oncologistas, hematologistas, infectologistas e emergencistas pediátricos. Neste artigo 104 médicos responderam à pesquisa que consistia em três casos clínicos de episódios de NF em paciente pediátrico com perguntas sobre estratificação de risco, antibioticoterapia empírica e manejo antimicrobiano evolutivo em crianças com episódios de NF pós quimioterapia. A pesquisa foi realizada de junho a dezembro de 2015. Quanto à administração de antibioticoterapia as respostas foram de acordo com guidelines de manejo de NF, mas houve nas respostas variações de antibioticoterapia empírica e duração do uso de aminoglicosídeos. Quanto à estratificação de risco houve variação nas respostas e dificuldade de identificar e manejar sepse grave. Houve também variação em definições de febre. Em um dos três casos clínicos uma criança com episódio de NF de baixo-risco foi interpretada como sendo de alto risco por 25% dos médicos. Em outro caso uma criança com episódio de NF de alto-risco foi interpretada como sendo de baixo-risco por 33% dos médicos. A falência em identificar casos de baixo-risco aumenta o custo hospitalar, pode levar à perda da oportunidade de monoterapia empírica e manejo evolutivo ambulatorial. A falência em reconhecer episódios de alto risco pode dificultar o manejo , a monitorização dos pacientes e melhores desfechos. A pesquisa concluiu que há necessidade de implementar um conjunto de tomadas de decisões para estratificar os episódios de NF em baixo risco ou alto risco para adequado manejo dos episódios de NF⁸⁰.

Ainda em se tratando do manejo da NF, embora não haja protocolos de manejo diferentes entre tumores sólidos e tumores hematológicos o risco de complicações infecciosas pode ser diferente bem como a abordagem⁶³.

Existem *guidelines* de manejo terapêutico para crianças e adolescentes com doenças oncológicas com episódios de NF, orientando os esquemas antimicrobianos iniciais de acordo com as variáveis clínicas e laboratoriais , bem como orientando sobre profilaxia para fungos e manejo terapêutico em infecções fúngicas^{72-74, 81, 82}. A diretriz de NF da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) enfatiza que conhecer a gravidade clínica do paciente oncológico com NF, isto é, a gravidade da doença oncológica, seus sintomas e sinais clínicos, o tipo de quimioterapia realizado e as comorbidades do paciente são muito importantes para saber se será necessário profilaxias antifúngicas, profilaxias antivirais e o esquema antimicrobiano a ser usado empiricamente⁸³. Pacientes com leucemias, em episódios de NF com maior duração têm maior risco para infecções fúngicas. Kuman *et al.*, em estudo prospectivo em 2018 com 319 episódios de NF em 187 crianças, trazem a prevalência de infecção fúngica invasiva de 22,97% nas crianças com leucemias , tendo sido fatores preditivos alterações a radiografia de tórax e quadro clínico de sinusite. Os fungos mais isolados foram *Aspergillus sp*, seguidos de *Candida sp* e a mortalidade foi de 9,45%⁸⁴ .

Lehrnbecher *et al.*, em 2017 publicaram atualização do *Guideline* prático clínico para o manejo empírico de febre e neutropenia em crianças com câncer e crianças com TMO. Para questões de estratificação de risco e avaliação foram atualizadas revisões sistemáticas de estudos observacionais. Para questões de tratamento foram feitas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados de intervenções para o tratamento empírico da NF pediátrica. Recomendações iniciais e evolutivas do manejo da NF, bem como a terapia antifúngica empírica foram revisadas. As principais diferenças em relação ao *guideline* prático clínico de NF de 2012 incluíram o uso de cefalosporina de quarta geração para o manejo empírico inicial de episódios de NF de alto risco ou o uso de carbapenêmico e a orientação de se reservar uso de um segundo antimicrobiano para bactérias Gram-negativas ou de um glicopeptídeo para pacientes instáveis; o refinamento para estratificação de risco para definir crianças com infecções fúngicas invasivas de alto risco , alterações nos biomarcadores e exames radiológicos usados para investigar as infecções fúngicas invasivas na NF prolongada e uma recomendação fraca para manter a terapia antifúngica empírica em pacientes de baixo risco com NF prolongada. Os pacientes com alto risco para infecções

fúngicas são aqueles com LMA, LLA de alto risco, crianças com TMO alogênico, crianças em uso de doses altas de corticóide e crianças com neutropenia prolongada (>96 horas de neutropenia). Em termos de biomarcadores nesta atualização foi publicado para considerar questionável usar a galactomanana sérica, foi recomendado não usar a Beta-D- Glucana e não usar reação de cadeia de polimerase fúngica. Em termos de exames radiológicos para pacientes de risco com NF por mais de 96 horas foi recomendado realizar tomografia pulmonar, considerar realizar tomografia abdominal em pacientes sem localização de sinais e sintomas e considerar não fazer de rotina tomografia de seios da face. A recomendação para a terapia antifúngica inicial em pacientes de alto risco para infecção fúngica foi iniciar caspofungina ou anfotericina B lipossomal ⁷⁴.

Tem Berg *et al.*, publicaram em 2018 estudo realizado em centros holandeses onde avaliaram a implementação do guideline holandês de condução em NF em oncologia pediátrica e indicadores e medidas de boas práticas em NF. Neste trabalho 119 episódios de NF foram avaliados em 59 pacientes menores de 18 anos, dos quais 18,5% dos pacientes necessitaram de cuidados intensivos. Dos 9 centros hospitalares avaliados 6 usavam o guideline holandês e 3 outro guideline. A aderência aos protocolos foi boa com uso de antibioticoterapia baseada nos guidelines e com bons desfechos na maior parte dos episódios de NF⁷¹.

As crianças com NF que evoluem com complicações infecciosas graves, ou seja, sepse grave e choque séptico, devem ter manejo terapêutico cuidadoso e pronto reconhecimento da gravidade clínica, sendo importante que os pacientes com choque séptico sejam tratados em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIP), se necessário com uso de drogas vasoativas, ventilação mecânica e terapia de substituição renal (como a hemodiálise)^{20, 65}. Em estudo brasileiro de Rondinelli *et al.*, 30% dos pacientes oncológicos pediátricos com NF admitidos em unidade de pronto atendimento foram internados em UTIP¹¹.

Quanto à abordagem do tratamento de sepse grave e choque séptico nos pacientes oncológicos pediátricos, seguem-se as mesmas considerações pediátricas do "Surviving Sepsis Campaign de 2012, pois o guideline atual do "Surviving Sepsis Campaign de 2016" não traz considerações pediátricas^{30, 77}. No algoritmo de tratamento, o manejo inicial inclui fluidoterapia com soluções cristaloides, antibioticoterapia precoce e em caso de manter sinais de disfunção orgânica cardiocirculatória, introdução de drogas vasoativas, sendo a droga de escolha nos casos de hipotensão e vasodilatação periférica a norepinefrina

contínua e nos casos de débito cardíaco baixo e vasoconstrição periférica com ou sem hipotensão a epinefrina contínua. Em situações de disfunção cardíaca com fração de ejeção de ventrículo esquerdo baixas, com vasoconstrição periférica pode-se ainda avaliar o uso de medicamentos ao mesmo tempo inotrópicos e vasodilatadores como a dobutamina e o lactato de milrinona (milrinone). Em caso de hipotensão não responsiva ao uso de norepinefrina a vasopressina pode ser associada como vasopressor. Estes pacientes necessitam também de oxigenioterapia e nos casos de disfunção respiratória, com relações de pressão de oxigênio arterial sobre a fração de oxigênio inspirado menores que 300, avalia-se a necessidade de ventilação não-invasiva ou ventilação mecânica invasiva, objetivando minimizar o trabalho respiratório e poupar o gasto de energia destes pacientes em instabilidade hemodinâmica³⁰.

Reconhecer e manejar a desnutrição nestes pacientes oncológicos com infecção grave também é muito importante para adequado suporte clínico e melhor performance evolutiva do sistema imunológico com consequente melhora na sobrevida⁸⁵⁻⁸⁸.

1.12 Mortalidade em pacientes com neutropenia febril

Há aproximadamente 20 anos a mortalidade de pacientes com câncer em disfunção de múltiplos órgãos era alta, em torno de 10% em análises de um ano de sobrevivência, porém esta sobrevivência tem aumentado com a abordagem diagnóstica e terapêutica mais rápida em episódios de NF os quais têm risco de desenvolver infecções bacterianas, sepse e choque séptico⁸⁹. Legrand *et al.*, em 2012 publicaram um estudo de coorte retrospectivo, com dados coletados por 11 anos (1998 a 2008) em pacientes oncológicos adultos num hospital francês com critério de sepse grave ou choque séptico. Foram coletados dados de 1458 pacientes com câncer dos quais 637 estavam neutropênicos e destes, 428 tinham sepse grave ou choque séptico, dentre eles 358 (83,6%) apresentavam neoplasias hematológicas e 70 (16,4%) tumores sólidos. Dos 428 pacientes, 237 (55,5%) tinham infecção documentada microbiologicamente, 141 (32,9%) infecção documentada clinicamente e 50 (11,9%) foco infeccioso de origem indeterminada. A mortalidade hospitalar foi de 49,8% (213 pacientes) e a mortalidade na UTIP de 40,1% (175 pacientes). Foram identificados seis preditores de mortalidade em análises multivariadas: idade avançada, necessidade de vasopressores, disfunção hepática, respiratória ou neurológica e pelo menos uma comorbidade aguda não

infeciosa. Foram identificados três fatores associados com menor mortalidade: admissão na UTIP, uso de aminoglicosídeo em esquema inicial antimicrobiano e remoção precoce de cateter venoso central⁸⁹. Thursky e Worth em artigo de revisão publicado em 2015 relatam uma mortalidade em torno de 50% nos pacientes oncológicos com NF considerados de alto risco⁹⁰.

Pound *et al.*, em 2008, publicaram estudo comparando em UTIP no Canadá a mortalidade por choque séptico em pacientes pediátricos oncológicos versus não oncológicos. Foram coletados dados de janeiro de 1994 a dezembro de 2005, foram analisados os dados de 69 pacientes oncológicos e 69 pacientes não oncológicos. A taxa de mortalidade no grupo de doenças oncológicas com choque séptico foi de 15,9% versus 11,6% no grupo controle⁹¹.

Em pacientes oncológicos pediátricos o estudo SPROUT publicado em 2015 já descrito no item 1.5.2 que apresentava taxa de mortalidade por sepse grave e choque séptico de 25% em toda população pediátrica da coorte do estudo, mostrou em subgrupo desta coorte, 80 crianças com doenças oncológicas com sepse grave e choque séptico, com taxa de mortalidade de 41%^{10, 23}.

Das *et al.*, em 2018, em estudo transversal já citado no item 1.10 analisaram a taxa de mortalidade em crianças menores de 12 anos em 414 episódios de NF, em 264 crianças. Deste total 43 morreram, com taxa de mortalidade de 10,3%, 8 devido a sepse por fungos e 35 devido a sepse bacteriana⁶².

Aljabari *et al.*, publicaram em 2018 estudo retrospectivo em pacientes com câncer menores de 18 anos admitidos com sepse grave em hospital americano de janeiro de 2008 a dezembro de 2015. Foram incluídos 1002 pacientes com câncer e destes 8%, 99 pacientes, foram admitidos na UTIP com sepse grave. A taxa de mortalidade foi de 23%, pois 18 pacientes faleceram. Foi descrito ainda que dos 9 pacientes que necessitaram de terapia de substituição renal, 5 morreram¹⁰.

Tem Berg *et al.*, em 2018 em estudo publicado na Holanda em 9 hospitais com coleta de dados de 59 pacientes menores de 18 anos com episódios de NF, trazem uma incidência de mortalidade de 1,74%⁷¹.

2 JUSTIFICATIVA

Identificar fatores epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e preditores de gravidade em pacientes neutropênicos febris que podem estar associados a complicações infecciosas graves é importante para uma melhor abordagem terapêutica, bem como a diminuição das taxas de mortalidade e melhora na sobrevida.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Traçar o perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e preditor de gravidade dos pacientes com doenças oncológicas de 0 a 18 anos com neutropenia febril internados na UTI Pediátrica do Hospital Infantojuvenil de Barretos de junho de 2013 até janeiro de 2018.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar fatores preditivos de mortalidade em crianças e adolescentes com neutropenia febril internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Oncológica.
- Descrever as taxas de sepse grave, de choque séptico e de mortalidade dos episódios de neutropenia febril na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Oncológica do Hospital Oncológico Infantojuvenil de Barretos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento de estudo

Estudo observacional, longitudinal, de coorte retrospectivo descritivo e analítico de todos os episódios de neutropenia febril, em pacientes internados na UTIP do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos no período de junho de 2013 até janeiro de 2018.

4.2 População de estudo

Pacientes de 0 a 18 anos, com neutropenia febril, internados na UTIP do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos que tenham doenças oncológicas, ou seja neoplasias hematológicas (LLA, LMA, linfomas, síndromes mielodisplásicas, LMMJ) e tumores sólidos, no período de junho de 2013 até janeiro de 2018.

4.3 Critérios de elegibilidade

4.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes de 0 a 18 anos, com doenças oncológicas, com episódios de neutropenia febril após quimioterapia, internados na UTIP do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos no período de junho de 2013 até janeiro de 2018.

4.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes com doença oncológica em progressão, pacientes em cuidados paliativos e pacientes vindos da enfermaria onde foram internados por episódios de neutropenia febril, mas que na admissão na UTIP já estavam recuperados da neutropenia.

4.4 Fluxo de atividade

Revisão dos prontuários dos pacientes com NF após quimioterapia, internados na UTIP do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos, Fundação PIO XII, de junho de 2013 até janeiro de 2018, coletando dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Os pacientes

admitidos vieram do pronto atendimento oncológico pediátrico, chamado de Centro de Intercorrências Ambulatoriais (CIA), ou da enfermaria de oncologia pediátrica.

No livro de admissão dos pacientes internados na UTIP ficam disponíveis os registros de todos os que apresentam episódios de NF, local de onde foram coletados os registros desses episódios. Pelo sistema SisOnco foram analisadas variáveis laboratoriais: hematológicas, renais, hepáticas, metabólicas e eletrolíticas.

Ainda pelo sistema SisOnco foram analisados laudos realizados por radiologistas de exames de imagem radiológicos, ou seja, radiografias de tórax com presença de infiltrados pulmonares compatíveis com pneumonia e ecografias de abdome ou tomografias de abdome com diagnóstico de colite. Também foram analisados laudos por cardiologistas de ecocardiogramas com relato de fração de ejeção de ventrículo esquerdo adequada ou não para idade e diagnósticos de endocardite se apresentassem vegetações em valvas.

As variáveis foram registradas no sistema de coleta de dados RedCap.

Foi realizada uma busca por evidências bibliográficas, com os descritores “NF, complicações infecciosas (sepse grave e choque séptico) e Câncer” validados em vocabulários controlados (DeCS e MeSH). Como critérios de elegibilidade, considerou-se como faixa etária, os pacientes pediátricos.

A **Figura 1**, ilustra o fluxo de atividades desenvolvidas no presente estudo.

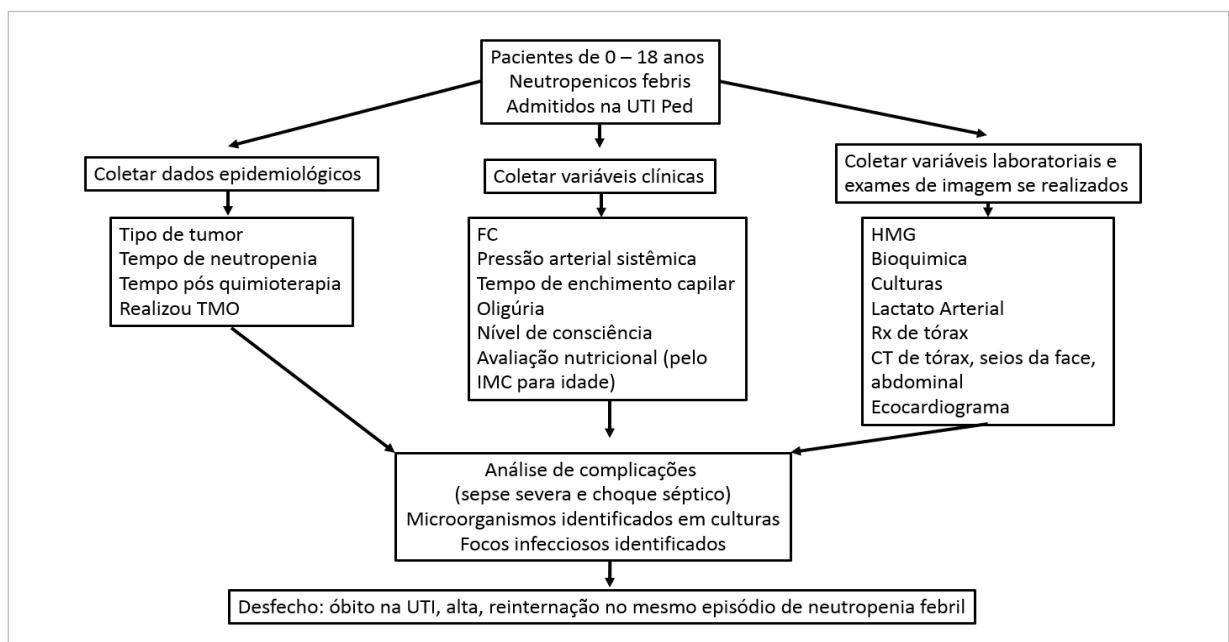


Figura 1 – Fluxograma do estudo.

4.5 Variáveis de estudo

Uma ficha de coleta de dados composta por 182 variáveis foi desenvolvida para a obtenção dos dados do estudo (Anexo A).

4.5.1 Variáveis epidemiológicas

Idade, sexo, tipo de doença oncológica, Síndrome de Down, pós-transplante de medula óssea, se há intervalo de quimioterapia menor que 7 dias, presença de cateter venoso central, tempo de neutropenia na internação, tempo de neutropenia total, tempo de febre, presença ou não de recidiva da doença oncológica, se houve o desfecho alta hospitalar ou óbito, data da alta ou óbito da unidade de terapia intensiva pediátrica e tempo total de internação na unidade de terapia intensiva pediátrica.

Recaída ou recidiva da doença foi considerada quando a doença oncológica tornou a se manifestar após ter iniciado o tratamento oncológico. Recaída em leucemias se refere ao retorno da doença em qualquer momento após o paciente ter atingido a remissão. Segundo o estudo ALL-REZ BFM 95/96 (Protocolo BFM de recaída) foi definido que a recaída da doença poderia ser estabelecida de acordo com parâmetros de tempo e o sítio de recaída, bem como imunofenótipo dos blastos. Recaída tardia se refere a doença que retorna num período maior ou igual a 6 meses do término da terapia primária. Precoce, num período maior ou igual a 18 meses após o diagnóstico e menor que 6 meses do final do tratamento primário. E finalmente, muito precoce como sendo aquela que ocorre num intervalo inferior a 18 meses do diagnóstico e menor que 6 meses do término do tratamento primário. Em relação ao sítio temos o medular (quando o acometimento é da medula óssea) e/ou extramedular (testículo, SNC e outros sítios) podendo ser isolada ou combinada. Em linfomas e nos tumores sólidos é considerado apenas o termo recidiva, quando a doença após ter entrado em remissão torna a se manifestar. Nas avaliações da equipe de oncologia pediátrica registradas nos prontuários dos pacientes sempre é relatado a situação atual da doença, se em tratamento inicial ou tratamento em manutenção ou caso a doença tenha retornado, em recidiva.

4.5.2 Variáveis clínicas

Em anexo, identifica-se os quadros compostos pelos valores de referências por idade das variáveis clínicas frequência cardíaca (Anexo B), frequência respiratória (Anexo C), valor de pressão arterial sistólica para caracterizar hipotensão (Anexo D) e pontuação do nível de consciência pela escala de Glasgow (Anexo E).

- **Temperatura corporal**

Para obtenção da temperatura corporal foi realizada medida de aferição axilar em nossa unidade de terapia intensiva e considerando febre se presença de uma medida isolada de 38,5°C ou duas ou mais medidas de 38°C em 24 horas.

- **Dados clínicos importantes de perfusão sistêmica**

Os dados clínicos importantes de perfusão sistêmica foram obtidos por meio de variáveis cardiocirculatórias (valor de pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, tempo de enchimento capilar), débito urinário, nível de consciência pela escala de Glasgow e fração de ejeção obtida por ecocardiograma caso este tenha sido realizado.

A revisão dos valores de frequência cardíaca foi feita pesquisando a presença de taquicardia de acordo com a faixa etária. Foram analisados valores de pressão arterial sistólica pesquisando hipotensão (níveis menores que o percentil 5 para idade foram considerados como hipotensão). O tempo de enchimento capilar (TEC) foi analisado (valores <2 segundos ou >3 segundos foram considerados anormais, TEC= 2 a 3 segundos foi considerado normal).

Foi analisada a presença de oligúria (débito <1ml/kg/hora em crianças e < 1ml/m²/hora em adolescentes).

Foi analisada a alteração do nível de consciência pela avaliação da escala de Glasgow modificada para idade.

- **Dados clínicos de desconforto respiratório**

Foram analisados frequência respiratória (FR) e relação de pressão arterial de oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio (relação paO₂/FiO₂).

A revisão dos valores de frequência respiratória foi feita pesquisando presença de taquipnéia de acordo com a faixa etária. Foi feita revisão dos valores de pressão arterial de

oxigênio em mmHg sobre fração inspirada de oxigênio, sendo o valor normal se acima de 300, insuficiência respiratória leve se entre 200 a 300, insuficiência respiratória moderada se de 100 a 200 e insuficiência respiratória grave se <100.

- **Dados de avaliação de aspecto nutricional**

O grau de nutrição dos pacientes foi classificado pelo índice de massa corporal (IMC) e a análise do resultado foi feita de acordo com análise dos gráficos por percentis de sexo e idade para crianças e adolescentes.

- **Dados de caracterização dos episódios infecciosos**

Foi caracterizado o tipo de episódio infeccioso, ou seja, se o tipo de foco foi microbiologicamente documentado, documentado clinicamente ou de origem indeterminada .

Os focos documentados microbiologicamente eram aqueles em que foram identificados microrganismos em culturas de sangue, urina, lavado traqueal ou em biópsias de pele ou material obtido dos seios paranasais. Pacientes com diarreia, nos quais a pesquisa de toxinas A e B para *Clostridoides difficile* foi positiva foram considerados também focos microbiologicamente documentados. Aqueles pacientes com microrganismos identificados em hemoculturas e sem a presença de foco clínico como pneumonia ou colite por exemplo, foram considerados portadores de infecção primária de corrente sanguínea. Entre estes pacientes com infecção primária de corrente sanguínea foram incluídos as infecções relacionadas a cateteres venosos centrais e as infecções associadas ao dano de barreira de mucosa. Os microrganismos identificados em hemoculturas de pacientes com focos clínicos documentados, como pneumonia, colite, celulite e outros foram denominados de infecção de corrente sanguínea secundária.

Os focos de infecção identificados clinicamente foram: pneumonia, colite neutropênica, gastroenterocolite aguda, infecção de pele e partes moles e sinusite. O diagnóstico de colite neutropênica foi definido pela presença de espessamento da parede intestinal visto por ultrassonografia ou tomografia computadorizada em pacientes com neutropenia grave, dor e/ou distensão abdominal e febre. Nestes focos o diagnóstico foi clínico e não houve identificação de microrganismos.

Os focos de origem indeterminada (FOI) eram os que não tinham microrganismos documentados e nem focos clínicos infecciosos.

- **Dados de complicações infecciosas graves**

Como complicações infecciosas graves foram consideradas a sepse grave e o choque séptico. Pacientes com disfunções orgânicas cardiocirculatórias com taquicardia, hipotensão, alteração de tempo de enchimento capilar, oligúria, aumento de lactato arterial, diminuição da relação pressão arterial de oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio, diminuição do nível de consciência avaliado pela escala de Glasgow, aumento de bilirrubinas, foram classificados como sepse grave se não necessitaram de medicamentos vasoativos (epinefrina ou adrenalina; norepinefrina ou noradrenalina; dobutamina e vasopressina). Os pacientes que necessitaram de medicamentos vasoativos foram classificados como apresentando choque séptico.

4.5.3 Variáveis laboratoriais

Em anexo, identifica-se os quadros compostos pelos valores de referência das variáveis bioquímicas (Anexo F), incluindo cálcio e creatinina sérica por idade (Anexo G e H), e as variáveis hematológicas coletadas na pesquisa (Anexo I).

Vide no protocolo atual de NF de nossa instituição em crianças e adolescentes (Anexo J) os exames laboratoriais que são coletados.

4.5.3.1 Variáveis hematológicas

As variáveis hematológicas analisadas foram o nível de hemoglobina em g/dl, o número absoluto de neutrófilos/mm³, o número absoluto de monócitos/mm³ e a contagem de plaquetas em mm³. Valores de referência em anexo (Anexo I).

4.5.3.2 Culturas

Os sítios de amostras coletadas de culturas foram sangue, urina, cultura de pele, fezes e de líquido céfalo-raquidiano (LCR), caso tenha sido necessário.

Foram analisados os resultados de hemoculturas, uroculturas e culturas de LCR pelo sistema SisOnco, com registro dos microrganismos encontrados.

Em caso de culturas positivas (hemoculturas, uroculturas, cultura de LCR, coproculturas) foram registrados os agentes identificados.

Em nosso serviço as hemoculturas coletadas são processadas pelo método automatizado (BD Bacteci) e a identificação dos microrganismos e o teste de sensibilidade aos antimicrobianos é realizado pelo equipamento Vitek 2.

4.5.3.3 Pesquisa de *Clostridioides difficile* com pesquisa de toxinas A e B

Nos pacientes com NF e diarreia aguda foi realizado exame em fezes para pesquisa de toxinas A e B da bactéria *Clostridioides difficile*, através do método de quimioluminescência.

Em caso do exame ter sido positivo foi considerado foco microbiologicamente identificado.

4.5.3.4 Galactomanana

A galactomanana é um polissacarídeo da parede celular de *Aspergillus* que pode estar presente no soro e em outros fluidos biológicos do paciente com Aspergilose Invasiva, que é uma infecção fúngica. Para a investigação diagnóstica de infecção por *Aspergillus sp* foi feita pesquisa de galactomanana por amostra sérica pelo kit Platelia *Aspergillus Bio-Rad Laboratories*, França (ensaio imunoenzimático de detecção da Galactomanana) e se acima do valor de referência foi considerada positiva para suspeição de infecção por este fungo.

4.5.3.5 Variáveis bioquímicas

A variável de função renal pesquisada foi o valor de creatinina. As variáveis de função hepática foram a enzima TGP, o valor de INR do Tempo de Protrombina, o valor de proteínas totais e de albumina e o valor de bilirrubina direta. A variável de reação inflamatória pesquisada foi a proteína de atividade inflamatória (proteína C reativa). Em nosso serviço a procalcitonina não é dosada. A variável biomarcadora de perfusão tecidual pesquisada foi o valor de lactato arterial em mmol/L, com valores iniciais na admissão e após o maior valor obtido na internação. As variáveis metabólicas foram o valor de pH, o valor de bicarbonato, o valor de excesso de base e a glicemia. As variáveis eletrolíticas pesquisadas foram os

valores de potássio, cálcio, fósforo, magnésio, sódio e cloreto. As referências laboratoriais dos exames de bioquímica encontram-se em anexo (Anexo F, G e H).

4.5.4 Variáveis de exames de imagem

As variáveis radiológicas foram verificadas, como radiografias de tórax com aspectos radiológicos sugestivos de pneumonia e as ecografias ou tomografias abdominais com aspecto de imagem de colite.

Em nosso serviço na triagem infecciosa dos episódios de NF é realizada radiografia de tórax nas crianças que tem sintomas e sinais clínicos respiratórios. Pacientes com tempo de NF prolongado, maior que 5 dias, mesmo que não tenham sinais de desconforto respiratório realizam tomografia de tórax e tomografia de seios da face.

Pacientes com NF que apresentam diarreia ou distensão abdominal realizam ecografia abdominal ou tomografia abdominal com contraste para pesquisar a presença de colite.

Os pacientes com episódios de NF que são internados clinicamente graves na UTIP, necessitando de intubação orotraqueal e ventilação mecânica, mesmo que tenham indicação de realização de exames tomográficos, caso o transporte seja contraindicado para o setor de tomografia que é em outro andar do hospital, não realizam então estes exames que seriam necessários para melhor avaliação.

As ecografias cardíacas são indicadas para avaliar a fração de ejeção de ventrículo esquerdo (baixo valor para idade interpretado como disfunção cardíaca) e para investigar a presença de vegetações em valvas cardíacas compatíveis com endocardite infecciosa.

4.5.5 Variáveis de tratamento

4.5.5.1 Uso de antimicrobianos

Foram coletados os tipos de antimicrobianos usados (antibióticos e antifúngicos) e em caso de troca destes, aquele que foi introduzido depois; além de ser pesquisado o uso de sulfametoxazol-trimetoprim profilático e o uso de antifúngico profilático (fluconazol).

4.5.5.2 Uso de estimulador de crescimento de granulócitos: filgrastima

Será avaliado se os pacientes estavam em uso de filgrastima ou não.

4.5.5.3 Tratamento de suporte de terapia intensiva pediátrica

Todos os dados de tratamento foram pesquisados pelos registros de prontuário e os medicamentos também pelo registro SisOnco. O uso ou não de drogas vasoativas, tais como os agentes inotrópicos epinefrina ou adrenalina e dobutamina; os agentes vasopressores norepinefrina ou noradrenalina e vasopressina foi registrado.

Analisou-se a necessidade de ventilação mecânica e o tempo de ventilação mecânica em dias, a necessidade de hemodiálise e o tempo de suporte da mesma em dias.

Foi analisado se houve a presença de complicações infecciosas graves, a sepse grave (sepse com disfunção orgânica) ou o choque séptico (quando foi necessário uso de drogas vasoativas).

4.5.5.4 Desfechos

Foi registrado se houve alta da UTIP ou óbito no primeiro episódio de NF de cada paciente, bem como a data de alta ou de óbito. Foi registrado também em caso de alta se houve reinternação no mesmo episódio de NF, ou seja o paciente recebeu alta para a enfermaria de oncologia pediátrica e ainda internado, mantendo NF, evoluiu na enfermaria com piora clínica retornando para a UTIP.

Caso o paciente tenha apresentado um novo episódio de NF em um novo ciclo de quimioterapia, depois de já ter-se recuperado do primeiro episódio de NF em que ficou internado na UTIP, foi feita nova ficha de coleta de dados, sendo então um novo episódio de NF, no mesmo paciente.

4.6 Ficha de coleta de dados

Vide em Anexo A.

4.7 Análise estatística

A amostra foi caracterizada através de medidas descritivas, tais como: média, mediana, desvio padrão, mínimo, máximo e frequências (absoluta e relativa).

A probabilidade de sobrevivência na UTIP foi estimada pelo método de Kaplan Meier e os fatores associados a ela foram testados com o teste *Log-rank*. Os possíveis fatores de risco foram definidos através da Regressão de Cox, através da qual estimamos a *Hazard-ratio* (HR) e seu respectivo Intervalo de Confiança 95% (IC95%). A significância dos parâmetros foi testada através do Teste de Wald.

Assumimos o nível de significância de 5% e as análises foram feitas no *software* SPSS v.21.0.

4.8 Amostra

A amostra foi definida por conveniência por se tratar de uma UTIP pequena com 6 leitos e por se tratar de um público específico (pacientes com doenças oncológicas com episódios de NF). De acordo com os dados administrativos do setor estimou-se inicialmente que incluiríamos aproximadamente 200 episódios de NF, porém foram incluídos ao término do período de coleta de dados 140 episódios de NF em 120 pacientes.

4.9 Questões éticas

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos para apreciação e foi aprovado, número de aprovação 1569/2018 (Anexo K).

Os pesquisadores garantiram manter a confidencialidade das informações e a privacidade dos participantes da pesquisa, assegurando que os dados da pesquisa não serão utilizados em prejuízo ou para a estigmatização das pessoas ou comunidades. Garantiu-se também a preservação do anonimato dos participantes, quando da divulgação da pesquisa.

Solicitou-se perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a realização deste projeto de pesquisa, tendo em vista que o mesmo utilizará dados secundários obtidos a partir de coleta retrospectiva de dados nos prontuários dos pacientes não incluindo modificação diagnóstica, terapêutica e/ou prognóstica, além de apresentar baixo risco aos possíveis participantes da pesquisa sendo estes resumidos a quebra accidental de sigilo das informações coletadas.

Nestes termos, os autores comprometeram-se a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Resolução 466 de 2012, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados.

5 RESULTADOS

Foram analisados e incluídos 120 pacientes com resultados de análises de dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e desfechos. No total foram 140 episódios de NF pois 19 dos 120 pacientes tiveram mais de um episódio de NF, sendo que um deles apresentou mais dois novos episódios de NF.

5.1 Resultados de dados sociodemográficos e tempos de neutropenia, intervalo de quimioterapia e neutropenia, febre e avaliação nutricional dos 120 pacientes nos primeiros episódios de NF

As variáveis sociodemográficas são apresentadas na **Tabela 1**. Houve um predomínio de pacientes do sexo masculino (59,2%) e um predomínio da raça branca, 66 pacientes (55%). A maioria dos pacientes apresentava doenças oncológicas hematológicas (80,8%), principalmente LLA e LMA. Um total de 23 pacientes tinham tumores sólidos (19,2%). As doenças oncológicas recidivadas representaram 24,2% do total de pacientes. Dos 120 pacientes, 15 haviam sido submetidos a tratamento com TMO (12,5%). Do total de pacientes, 17 tinham intervalo de quimioterapia <7 dias (14,2%), a maioria tendo mais de 7 dias de intervalo de quimioterapia (85,8%). A minoria dos pacientes admitidos na UTIP veio do CIA, que é o pronto atendimento do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos, um total de 28 pacientes (23,3%); 92 pacientes vieram da enfermaria de oncologia pediátrica (76,7%). Dos 120 pacientes, 52 estavam em uso de fator estimulante de crescimento de granulócitos, a filgrastima (48,3%).

Tabela 1 - Dados sociodemográficos e clínicos do estudo. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

		N	%
Gênero	Masculino	71	59,2
	Feminino	49	40,8
Raça	Branca	66	55,0
	Negra	2	1,7
	Parda	51	42,5
	Indígena	1	0,8
Tipo de doença	Hematológicas	97	80,8
	Tumores sólidos	23	19,2
Tipo de tumor	Leucemia Linfoide Aguda	36	30,0
	Leucemia Mieloide Aguda	35	29,2
	Linfoma Hodgkin	2	1,7
	Linfoma Não Hodgkin	13	10,8
	Hepatoblastoma	1	0,8
	Nefroblastoma (Tumor de Wilms)	1	0,8
	Neuroblastoma	5	4,2
	Osteossarcoma	2	1,7
	Rabdomiossarcoma	3	2,5
	Retinoblastoma	2	1,7
	Sarcoma de Ewing	2	1,7
	Tumor desmoplásico	1	0,8
	Tumores de SNC	4	3,3
	TCG	1	0,8
	SMD	5	4,2
	LMMJ	7	5,8
Teve recaída	Não	91	75,8
	Sim	29	24,2
Intervalo de Qt <7 dias	Não	103	85,8
	Sim	17	14,2
TCTH	Não	105	87,5
	Sim	15	12,5
Origem do Paciente	CIA	28	23,3
	Enfermaria	92	76,7
Uso de filgrastima	Não	62	51,7
	Sim	58	48,3

Abreviações: N, número; %, percentagem; TCG, tumor de células germinativas; SMD, Síndrome Mielodisplásica; LMMJ, Leucemia Mielomonocítica Juvenil; Qt, quimioterapia; TCTH, Transplante de Células-Tronco e Hematopoiéticas; CIA, Centro de Intercorrência Ambulatorial (Pronto Atendimento Oncológico Pediátrico).

A **Tabela 2** descreve a idade média dos pacientes na internação (8,5 anos), o tempo médio de intervalo da quimioterapia e início da neutropenia (6 dias), o tempo médio de neutropenia na internação (16 dias), o tempo de neutropenia total médio (21 dias), o tempo total médio de febre (6,11 dias) e o tempo médio de internação na UTIP (9 dias).

Tabela 2 - Idade em anos dos pacientes e tempos em dias de neutropenia, febre, ventilação mecânica, hemodiálise e o tempo de internação nos primeiros episódios de neutropenia febril na UTI Pediátrica. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade dos pacientes na internação (anos)	8,55 (5,2)	7,94	0,57	18
Intervalo de tempo entre Qt e o início da neutropenia	6,0 (4,0)	6,00	0,00	19
Tempo de neutropenia na internação (dias)	16 (29)	7,00	0,00	180
Tempo de neutropenia total(dias)	21 (30)	12,00	2,00	183
Tempo total de febre (dias)	6,11 (4,62)	5,00	1,00	28
Tempo de ventilação mecânica	8 (8)	5,00	1,00	28
Tempo de hemodiálise	10 (9)	6,00	1,00	29
Tempo total de internação na UTIP (em dias)	9 (8)	5,00	1,00	38

Abreviações: Qt, quimioterapia; UTIP, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; DP, desvio padrão.

A **Tabela 3** traz a avaliação nutricional pela avaliação do Índice de Massa Corpórea (IMC) dos pacientes com a classificação após a análise dos percentis de IMC por sexo e idade. A maioria dos pacientes, 74 era eutrófica (61,7%), 35 apresentava magreza (29,2%), 3 magreza acentuada (2,5%), 3 sobrepeso (2,5%), 4 obesidade (3,3%) e 1 obesidade grave (0,8%).

Tabela 3 - Avaliação do índice de massa corporal (IMC) e classificação do estado nutricional dos pacientes. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	N1	N1	%	N Novos	%
Peso admissional (média, DP)	30,08 (19,17)			31,30 (18,00)	
Estatura admissional (média, DP)	125,14 (30,95)			130,70 (30,08)	
IMC (média, DP)	17,39 (4,10)			16,99 (3,33)	
Classificação IMC (OMS)	Magreza acentuada	3	2,5	1	5
	Magreza	35	29,2	5	25
	Eutrofia	74	61,7	12	60
	Sobrepeso	3	2,5	2	10
	Obesidade	4	3,3	0	0
	Obesidade grave	1	0,8	0	0

Abreviações: N, número de pacientes; IMC, Índice de Massa Corporal (Peso em Kg sobre altura em metros ao quadrado, Kg/m²); DP, desvio padrão; OMS, Organização Mundial de Saúde; N1, 1º episódio de neutropenia febril; N Novos, novos episódios de neutropenia febril.

5.2 Resultados de variáveis clínicas nos primeiros episódios de NF

A **Tabela 4** representa dados de variáveis clínicas cardiocirculatórias e respiratórias nos primeiros episódios de NF na admissão e na evolução. A taquipnéia estava presente em 48,3% na admissão, aumentando para 80,8% dos pacientes na evolução. Um total de 67,5% não apresentava desconforto respiratório, com relação pressão arterial de oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio (relação PaO₂/FiO₂) normal >300 na admissão e 55,8% dos pacientes não apresentaram desconforto respiratório na evolução. Dos 120 pacientes, 43,3% apresentavam tempo de enchimento capilar (TEC) alterado na internação e durante a evolução 40% persistiram com TEC alterado. Dos pacientes, 63,3% apresentavam taquicardia na admissão e 84,9% na evolução. A maioria deles, 81,7%, não apresentava hipotensão na admissão, mas na evolução 48,3% apresentaram. A oligúria estava presente em 23,3% dos pacientes na admissão e em 24,2% na evolução. Esta tabela interpreta os valores de FC e FR por faixa etária e traz como resultado se há taquicardia e taquipnéia.

Tabela 4 - Variáveis clínicas cardiocirculatórias e respiratórias na admissão e na evolução da internação na UTI Pediátrica nos primeiros episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	Na	%	Ne	%
Taquipnéia				
Sim	58	48,3	97	80,8
Não	62	51,7	23	19,2
Pressão Arterial de O2/FIO2				
>300	81	67,5	67	55,8
200 a 300	26	21,7	20	16,7
100 a 200	12	10,0	21	17,5
<100	1	0,8	12	10,0
TEC				
Normal	68	56,7	67	47,9
<2segundos	34	28,3	33	23,6
>3 segundos	18	15,0	20	16,7
Taquicardia				
Sim	76	63,3	101	84,9
Não	44	6,7	18	15,1
Hipotensão Sistólica				
Sim	22	18,3	58	48,3
Não	98	81,7	62	51,7
Oligúria				
Sim	28	23,3	29	24,2
Não	92	76,7	91	75,8

Abreviações: Na, número na admissão; Ne, número na evolução; TEC, tempo de enchimento capilar; O2, oxigênio; FiO2, fração inspirada de oxigênio.

A **Tabela 5** representa as médias, medianas e valores mínimo e máximo de variáveis clínicas: a temperatura axilar em graus Celsius, a frequência cardíaca em batimentos por minuto, a frequência respiratória em incursões por minuto e a escala de Glasgow para avaliação do nível de consciência (com valor normal de 15 e valores alterados de 3 a 14). A média de temperatura axilar foi de 38,49%, a média de frequência cardíaca de 138 bpm e a média de frequência respiratória de 33 incursões por minuto.

Tabela 5 - Valores de temperatura axilar, frequência cardíaca, frequência respiratória e escala de nível de consciência de Glasgow no primeiro episódio de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	DP
Temperatura axilar	33,4°C	42,3°C	38,49°C	38,5°C	1,12
FC (bpm)	62	204	138	139	26,0
FR (irpm)	14	66	33	32	12,0
Escala de Glasgow	4	15	14,46	15	1,71

Abreviações: FC, frequência cardíaca; bpm, batimentos por minuto; FR, frequência respiratória; irpm, incursões respiratórias por minuto; DP, desvio padrão.

A **Tabela 6** representa as variáveis clínicas de tratamento de suporte intensivo pediátrico nos primeiros episódios de NF.

O uso de ventilação mecânica foi necessário em 37,5% dos pacientes. O uso de terapia de substituição renal, hemodiálise, foi necessário em 9,2% dos pacientes. O uso de epinefrina ou adrenalina, medicamento em dose inotrópica foi necessário em 13,3%. O uso de dobutamina, medicamento inotrópico, em 15% dos pacientes, o uso de medicamento vasopressor norepinefrina em 34,2% e o uso do medicamento vasopressor vasopressina, em 10%.

Tabela 6 - Variáveis clínicas de tratamento de suporte intensivo nos primeiros episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

Suporte na UTI Pediátrica	N	%
Ventilação Mecânica		
Sim	45	37,5
Não	75	62,5
Hemodiálise		
Sim	11	9,2
Não	109	90,8
Uso de Noradrenalina		
Sim	41	34,2
Não	79	65,8
Uso de Vasopressina		
Sim	12	10,0
Não	108	90,0
Uso de Adrenalina		
Sim	16	13,3
Não	104	86,7
Uso de Dobutamina		
Sim	18	15,0
Não	102	85,0

N: número de pacientes em seus primeiros episódios de neutropenia febril.

5.3 Resultados de variáveis laboratoriais nos primeiros episódios de NF

A **Tabela 7** representa as variáveis laboratoriais hematológicas (valor de hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, monócitos, plaquetas e a Proteína C Reativa (PCR), com seus valores na admissão, de 24 a 48 horas e após 48 horas da internação. Quanto ao valor de hemoglobina, a média foi de 8,23 g/dL. A média do valor de plaquetas foi de 42273/mm³. A média do valor de leucócitos de 1095/mm³, a maior parte dos pacientes apresentava neutropenia grave com a média do valor de neutrófilos de 146,95/mm³ e a média do valor de monócitos de 136,76/mm³. A PCR teve uma média na admissão de 20,62, média de 24 a 48 horas de 25,27 e após 48 horas de internação de 25,66.

Esta tabela representa ainda as variáveis bioquímicas de função renal (creatinina), hepática (TGP, Bilirrubina total, Albumina), pH, Glicemia, Íons associados a fisiologia cardíaca (Cálcio, Fósforo e Potássio) e o biomarcador tecidual Lactato arterial. O valor médio de albumina foi de 2,63 g/dL, o de bilirrubina total de 1,5mg/dL, o de cálcio sérico 8,09 mg/dL, o

valor médio de creatinina de 0,38 mg/dL, o valor de fósforo de 3,53mg/dL, o valor médio de glicemia de 108mg/dL, o valor médio inicial de lactato arterial de 1,85 mmol/L e o valor médio de lactato arterial após 24horas foi de 2,66 mmol/L; o valor médio de pH inicial de 7,41, o valor médio de potássio de 3,76mEq/L e de TGP de 108,91 U/L.

Tabela 7 - Hemograma na admissão na UTI Pediátrica e valores de proteína C reativa (PCR) na admissão, de 24 a 48hs e após 48hs e bioquímica. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	8,23 (1,51)	8,1	5,0	12,5
Leucócitos	1095 (3110,0)	300,0	10,0	28300
Neutrófilos	146,95 (247,33)	15,0	0,0	1000
Monócitos	136,76 (381,44)	8,0	0,0	2700
Monócitos (sem LMMJ)	138 (389,68)	8,0	0,0	2700
Plaquetas	45,013 (69341,0)	18500	0,0	466000
PCR inicial	20,62 (14,32)	20,6	0,4	56,4
PCR24 a 48hs	25,27 (14,47)	24,5	0,5	56,9
PCR >48hs	25,66 (16,10)	26,4	0,6	63,8
Albumina	2,63 (0,64)	2,50	1,2	4,4
Bilirrubina total	1,50 (1,81)	0,82	0,10	13,0
Cálcio	8,09 (0,76)	8,10	6,10	10,20
Creatinina	0,38 (0,28)	0,30	0,10	1,70
Fósforo	3,53 (1,18)	3,40	1,00	7,50
Glicemia	108,38 (36,87)	101,5	42,0	357,0
Lactato arterial	1,85 (1,38)	1,2	0,4	6,4
Lactato arterial 24h	2,66 (2,73)	1,6	0,5	15,0
pH	7,41 (0,09)	7,43	7,11	7,6
Potássio	3,76 (0,66)	3,7	2,3	5,3
TGP	108,91 (458,37)	34,5	5,0	4833,0

Valor de Hemoglobina em g/100 ml, valores de Leucócitos, Neutrófilos, Monócitos e Plaquetas em mm³; Proteína C Reativa em mg/dL (valor de referência < 1mg/dL); Albumina em g/dL; Bilirrubina total em mg/dL; Cálcio sérico em mg/dL; Creatinina em mg/dL; Fósforo em mg/dL; Glicemia em mg/dL; Lactato arterial em mmol/L; Potássio em mEq/L; TGP em U/L;

A **Tabela 8** representa os 60 microrganismos encontrados em culturas. Em 7 pacientes foram identificados mais de um microrganismo. Entre os 62 agentes microbianos identificados, em 14,51% dos casos foi identificada a *Klebsiella pneumoniae*, em 14,51% a *Escherichia coli*, em 4,83% *Pseudomonas aeruginosa*, em 6,45% *Staphylococcus epidermidis* (com 2 hemoculturas positivas por paciente para considerar positiva), em 6,45% *Streptococcus mitis*, em 4,83% *Staphylococcus aureus*, em 4,83% *Streptococcus pneumoniae*, em 3,22% por pesquisa de toxinas o *Clostridioides difficile* e em 3,22% *Enterobacter cloacae*. A maior parte dos pacientes com hemoculturas apresentaram bactérias Gram negativas isoladas, principalmente *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Entre o número total de microrganismos identificados, 10 pacientes apresentaram infecções fúngicas, sendo em 4,83% dos casos identificada a *Candida tropicalis*, em 3,22% a *Candida albicans*, em 3,22% a *Candida krusei*, em 1,61% o *Tricosporum sp*, em 1,61% o *Sporothrix sp* e em 1,61% identificado hifas.

Tabela 8 - Microrganismos identificados em culturas nos primeiros episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

Microrganismos identificados	Local	N	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Sangue	4	6,45
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	Sangue	4	6,45
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sangue	3	4,83
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sangue	3	4,83
<i>Enterococcus faecalis</i>	Urina(1)/Sangue(1)	2	3,22
<i>Streptococcus alactoliticus</i>	Sangue	1	1,61
<i>Escherichia coli</i>	Sangue	9	14,51
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Sangue	9	14,51
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	L.Traqueal1/Sangue	2	4,83
<i>Acinetobacter sp</i>	Urina	1	1,61
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	Sangue	1	1,61
<i>Acinetobacter luofii</i>	Sangue	1	1,61
<i>Clostridioides difficile</i>	Toxinas em Fezes	2	3,22
<i>Enterobacter cloacae</i>	Urina(1)/Sangue(1)	2	3,22
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Sangue	1	1,61
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	Sangue	1	1,61
<i>Pseudomonas putida</i>	Sangue	1	1,61
<i>Citrobacter youngae</i>	Sangue	1	1,61
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Lavado traqueal	1	1,61
<i>Candida tropicalis</i>	Sangue	3	4,83
<i>Candida albicans</i>	Sangue	2	3,22
<i>Candida krusei</i>	Sangue	2	3,22
<i>Trichosporon sp</i>	Sangue	1	1,61
<i>Hifas</i>	Biópsia de Pele	1	1,61
<i>Sporothrix sp</i>	Biópsia de Pele	1	1,61
<i>Bocavírus</i>	Lavado Traqueal	1	1,61
<i>Citomegalovírus</i>	Lavado Traqueal	1	1,61
Total		62	100

Quanto à resistência dos microrganismos bacterianos identificados nos primeiros episódios de NF, tivemos a identificação de cinco pacientes com *Escherichia coli* ESBL positiva e quatro com ESBL negativa; cinco pacientes com *Klebsiella pneumoniae* ESBL positiva e quatro com ESBL negativa; um paciente com *Pseudomonas aeruginosa* sensível à cefepima e um resistente; dois pacientes com *Acinetobacter sp* sensíveis à cefepima e um resistente; dois pacientes com *Acinetobacter sp* sensíveis à cefepima e dois resistentes; oito

pacientes com *Streptococcus sp* sensíveis à ceftriaxona e nenhum resistente; um paciente com *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina e dois resistentes;

5.4 Resultados de focos infecciosos nos primeiros episódios de NF

A **Figura 2** é um gráfico com a representação dos tipos de focos infecciosos nos primeiros episódios de NF. Do total de focos, 55 foram documentados microbiologicamente, 48 focos foram documentados clinicamente e 17 focos foram de origem indeterminada.

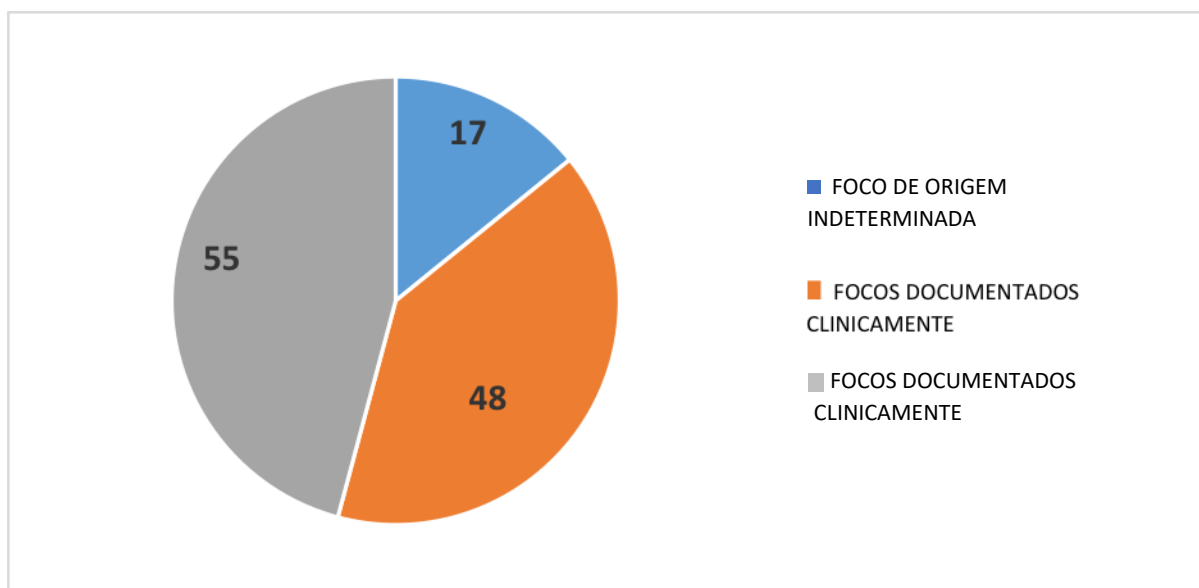


Figura 2 - Tipos de focos infecciosos nos primeiros episódios de neutropenia febril (n=120 episódios).

A **Figura 3** é um gráfico com os tipos de focos infecciosos documentados microbiologicamente, sendo que 2 pacientes apresentaram mais de 1 foco documentado microbiologicamente. 28 focos infecciosos foram classificados como infecção de corrente sanguínea secundária, 20 foram infecção de corrente sanguínea primária, 3 foram infecção urinária, 2 foram diarreia por *Clostridioides difficile*, 2 foram pneumonia com microrganismos identificados em lavado traqueal e 2 focos foram infecção de pele.

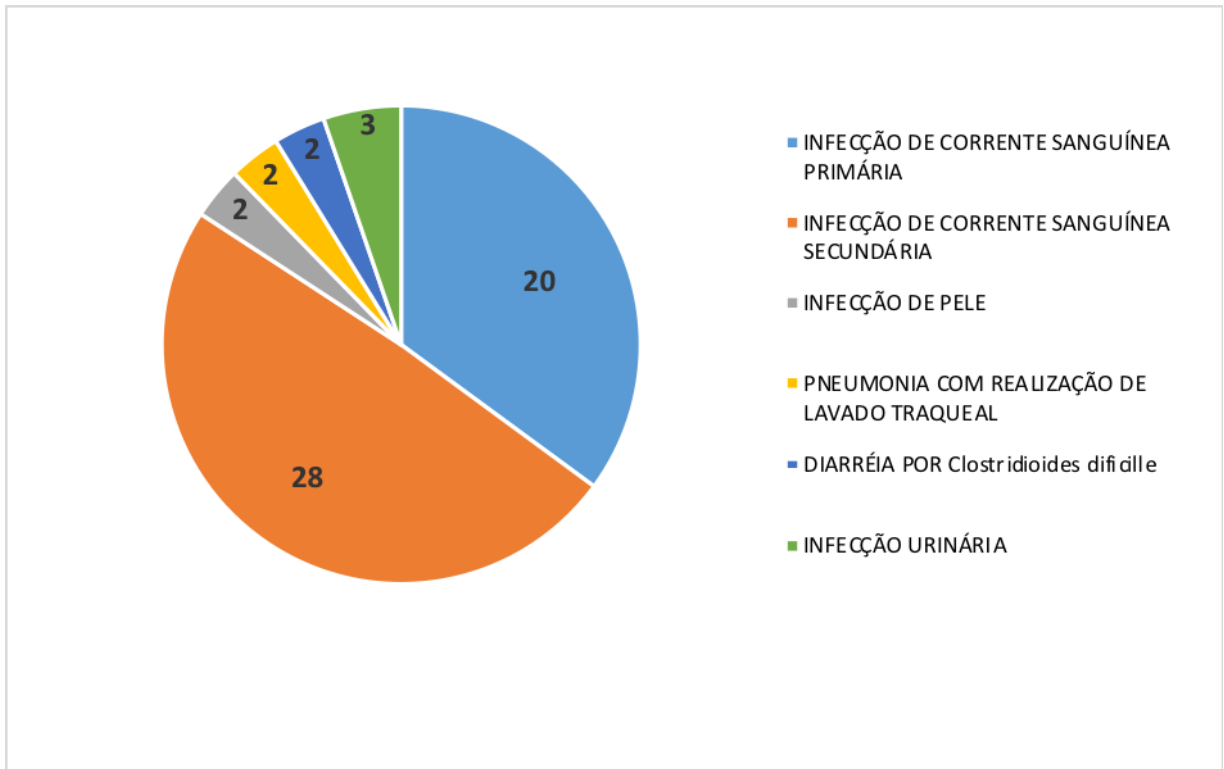


Figura 3 - Tipos de infecções documentadas microbiologicamente nos primeiros episódios Neutropenia febril (n=55 episódios; n=57 tipos de infecções documentadas).

A **Tabela 9** representa os focos infecciosos documentados clinicamente nos primeiros episódios de NF. Do total de 120 pacientes, 55 (45,8%) apresentaram pneumonia, 23 (29,2%) colite, 13 (10,8%) infecção de cateter, 33 (27,5%) infecção de corrente sanguínea e 3 (2,5%) infecção de pele.

Deixamos na tabela também o número de pacientes que apresentaram mucosite, que é considerado um fator de risco para infecção por dano a barreira mucosa, embora não seja um foco infeccioso.

Tabela 9 - Focos infecciosos identificados clinicamente nos primeiros episódios de neutropenia febril e episódios com mucosite (dano de barreira mucosa). Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	N	%
Pneumonia		
Sim	55	45,8
Não	65	54,2
Colite		
Sim	23	29,2
Não	97	80,8
Infecção de pele		
Sim	3	2,5
Não	117	97,5
Mucosite		
Sim	15	12,5
Não	105	87,5
Endocardite Infecciosa		
Sim	2	1,7
Não	98	98,3
Sinusite		
Sim	2	1,7
Não	98	98,3

5.5 Resultados de exames de imagens nos primeiros episódios de NF

A **Tabela 9 A** em Anexo L, representa os diagnósticos feitos nos exames de imagem. De um total de 120 pacientes, 45 tinham alterações na radiografia de tórax quer por pneumonia ou velamento pleural ou atelectasia ou edema pulmonar. Um total de 55 pacientes foi diagnosticado com pneumonia, 37 pacientes foram submetidos a exames de radiografia de tórax e 36 a exames de tomografia computadorizada de tórax, sendo que um mesmo paciente pode ter realizado os dois tipos de exames para o diagnóstico de pneumonia. O diagnóstico de colite foi feito em 23 pacientes, 15 fizeram ultrassom de abdome e 11 fizeram tomografia computadorizada abdominal, sendo que um mesmo paciente pode ter feito os dois tipos de exames. Dos 120 pacientes, 59 realizaram ecocardiograma para avaliar a fração de ejeção e destes 13 pacientes (22%) apresentavam fração de ejeção baixa.

5.6 Resultados de antimicrobianos utilizados nos primeiros episódios de NF

A **Tabela 10** representa os antimicrobianos usados inicialmente nos primeiros episódios de NF, nos 120 pacientes, sendo que o mesmo paciente pode ter usado mais de um antimicrobiano. Observou-se que 73,3% dos pacientes fez uso inicialmente de cefepime, 32,5% de amicacina, 77,5% de vancomicina e 24,2% de meropenem. Nos primeiros episódios de NF houve na UTIP troca de antimicrobianos na evolução da internação em 35(29,2%) dos 120 episódios. Em 26 episódios (21,7%) houve troca para meropenem. Em 1 episódio (0,8%) houve troca para Polimixina B. Na **Tabela 10** também são representadas as porcentagens de uso de sulfametoxazol-trimetoprim profilático 25% e de fluconazol profilático 50,8%. Há ainda as taxas de uso de antifúngicos, 7,5% dos pacientes fizeram tratamento antifúngico com fluconazol, 5% com anfotericina B lipossomal, 18,3% com micafungina e 3,3% dos com voriconazol.

Tabela 10 - Uso de antimicrobianos pelo total de pacientes na admissão nos primeiros episódios de neutropenia febril e uso de sulfametoxazol-trimetoprim e de fluconazol profilático e uso de antifúngicos. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	N	%
Amicacina	39	32,5
Cefepime	88	73,3
Ceftriaxone	2	1,7
Gentamicina	1	0,8
Imipenem	1	0,8
Metronidazol	50	41,7
Meropenem	29	24,2
Polimixina	1	0,8
Teicoplanina	2	1,7
Vancomicina	93	77,5
Sulfametoxazol-trimetoprim profilático	30	25,0
Fluconazol profilático	61	50,8
Fluconazol	9	7,5
Anfotericina B Lipossomal	6	5,0
Micafungina	22	18,3
Voriconazol	4	3,3

5.7 Resultados de dados sociodemográficos e tempos de neutropenia, intervalo de quimioterapia e neutropenia, febre, ventilação mecânica, hemodiálise e internação nos novos episódios de NF

A **Tabela 11** representa os dados sociodemográficos nos novos episódios de NF, dos 20 episódios, 50% apresentavam recaída da doença. O intervalo de quimioterapia foi menor que 7 dias em 10% dos pacientes, nenhum havia sido submetido a TMO e 90% dos pacientes foram provenientes da enfermaria de oncologia pediátrica.

Tabela 11 - Variáveis sociodemográficas e clínicas nos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

		N	%
Neoplasias hematológicas		17	85
Tumores sólidos		3	15
Tipos de neoplasias	LMA	10	50
	LLA	5	25
	LNH	2	10
	Osteossarcoma	1	5
	SNC	1	5
	Neuroblastoma	1	5
Teve recaída	Não	10	50
	Sim	10	50
Intervalo de Qt < 7 dias	Não	18	90
	Sim	2	10
TMO	Não	20	100
	Sim	0	0
Origem do paciente	CIA	2	10
	Enfermaria	18	90

Abreviações: LMA, Leucemia Mielóide Aguda; LLA, Leucemia Linfóide Aguda; LNH, Linfoma Não Hodgkin; SNC, Sistema Nervoso Central; TMO, Transplante de Medula Óssea; CIA, Centro de Intercorrência Ambulatorial (Pronto Atendimento Oncológico Pediátrico).

A **Tabela 12** representa os tempos de intervalo da quimioterapia e o início da neutropenia, tempo da neutropenia na internação a qual foi em média de 20 dias, tempo de neutropenia total, em média de 24 dias, tempo total de febre, em média de 7 dias, tempo de ventilação mecânica, em média de 5,67 dias, tempo de hemodiálise em média de 3,5 dias e tempo de internação total na UTIP, 7 dias.

Tabela 12 - Tempos em dias relacionados a neutropenia, a febre, ao tempo de ventilação mecânica, à hemodiálise e tempo de internação nos novos episódios de neutropenia febril na UTI Pediátrica. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo
Tempo de neutropenia na internação (dias)	20,0 (24,0)	8,0	1,0	85,0
Tempo de neutropenia total (dias)	24,0 (24)	11,0	4,0	88,0
Tempo total de febre (dias)	7,0 (6,0)	5,0	1,0	28,0
Tempo de ventilação mecânica (dias)	5,7 (5,1)	4,0	1,0	14,0
Tempo de hemodiálise (dias)	3,5 (3,54)	3,5	1,0	6,0
Tempo total de internação na UTI Ped (em dias)	7,0 (8)	5,0	1,0	33,0

Abreviações: Qt, quimioterapia; UTI Ped, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; DP, desvio padrão.

5.8 Resultados das variáveis clínicas na admissão e evolução nos novos episódios de NF

A **Tabela 13** representa as variáveis clínicas cardiocirculatórias e respiratórias na admissão e na evolução da internação na UTIP nos novos episódios de NF. Um total de 75% dos pacientes apresentava taquicardia na admissão e 80% na evolução da internação. Na admissão 25% apresentavam hipotensão e 60% na evolução; 55% apresentavam tempo de enchimento capilar alterado na admissão e 35% na evolução; 25% apresentavam relação de pressão arterial de oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio menor de 300 na internação e 40% na evolução; 80% apresentavam taquipneia na admissão e 80% na evolução e 20% apresentavam oligúria na admissão e 15% na evolução.

Tabela 13 - Variáveis clínicas cardiocirculatórias e respiratórias na admissão e na evolução da internação na UTI Pediátrica nos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	N admissão	%	N evolução	%
Taquipnéia				
Sim	16	80	16	80
Não	4	20	4	20
Pressão Arterial de O2/FIO2				
>300	15	75	12	60
200 a 300	2	10	1	5
100 a 200	3	15	5	25
<100	0	0	2	10
TEC				
Normal	9	45	13	65
<2segundos	7	35	5	25
>3 segundos	4	20	2	10
Taquicardia				
Sim	15	75	16	80
Não	5	25	4	20
Hipotensão Sistólica				
Sim	5	25	12	60
Não	15	75	8	40
Oligúria				
Sim	4	20	3	15
Não	16	80	17	85

A **Tabela 14** representa o uso de suporte intensivo pediátrico. Do total de 20 episódios, em 9 (45%) houve necessidade de ventilação mecânica, em 2 (10%) de hemodiálise, em 8 (40%) houve necessidade do uso do medicamento norepinefrina, em 3 (15%) houve uso do medicamento vasopressina, em 5 (25%) da epinefrina e em 1 paciente (5%) da dobutamina.

Tabela 14 - Variáveis clínicas de tratamento de suporte intensivo nos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

Suporte na UTI Pediátrica	N	%
Ventilação Mecânica		
Sim	9	45
Não	11	55
Hemodiálise		
Sim	2	10
Não	18	90
Uso de Noradrenalina		
Sim	8	40
Não	12	60
Uso de Vasopressina		
Sim	3	15
Não	17	85
Uso de Adrenalina		
Sim	5	25
Não	15	75
Uso de Dobutamina		
Sim	1	5
Não	19	95

Abreviações: UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

5.9 Resultados de variáveis laboratoriais nos novos episódios de NF

A **Tabela 15** representa as médias de Hemoglobina (7,49), Leucócitos (324 células/mm³), Neutrófilos (76,95 células/mm³), Monócitos (41,75 células/mm³), Plaquetas (23300 células/mm³), PCR na admissão (27,01), PCR de 24 a 48 horas (31,57) e PCR após 48 horas (31,06); Ela representa também a média de variáveis bioquímicas, a Albumina (2,56g/dL), Bilirrubina total (1,27 mg/dL), Cálcio sérico (8,07mg/dL), Fósforo (3,77 mg/dL), Glicemia (114,7 mg/dL), Lactato arterial na admissão (2,47 mmol/L) e após 24hs (3,7 mmol/L), pH (7,4), Potássio (3,58mEq/L) e TGP (40,1 U/L).

Tabela 15 – Exames laboratoriais na admissão na UTI Pediátrica, hemograma, valores de proteína C reativa (PCR) na admissão, de 24 a 48hs e após 48hs e bioquímica nos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	7,49 (1,22)	7,7	5,3	9,9
Leucócitos	324 (398)	200	20	1800
Neutrófilos	76,95 (159,41)	8,0	0	540
Monócitos	41,75 (49,78)	20,5	0	180
Monócitos (sem LMMJ)	121,84 (274,07)	11,0	0	1980
Plaquetas	23300 (24.372)	17500	3000	119000
PCR inicial	27,01 (15,20)	33,6	4,2	49,3
PCR24 a 48hs	31,57 (11,49)	28,4	7,2	48
PCR > 48hs	31,06 (12,40)	34,9	6,5	51
Albumina	2,56 (0,50)	2,3	1,9	3,5
Bilirrubina total	1,27 (1,57)	0,9	0,3	7,5
Cálcio	8,07 (0,81)	8,1	6,2	9,5
Fósforo	3,77 (1,24)	3,6	1,9	7,3
Glicemia	114,7 (33,74)	112	60	186
Lactato arterial	2,47 (2,97)	1,55	0,9	11,2
Lactato arterial após 24hs	3,70 (5,34)	1,80	0,5	20
pH	7,40 (0,12)	7,41	7,06	7,6
Potássio	3,58 (0,77)	3,69	2,0	5,5
TGP	40,10 (44,12)	27	7,0	180

Valor de Hemoglobina em g/100 ml, valores de Leucócitos, Neutrófilos, Monócitos e Plaquetas em células/mm³; Valor de Proteína C Reativa (PCR) em mg/dL; Albumina em g/dL; Bilirrubina total em mg/dL; Cálcio sérico em mg/dL; Creatinina em mg/dL; Fósforo em mg/dL; Glicemia em mg/dL; Lactato arterial em mmol/L ;Potássio em mEq/L; TGP = Enzima transaminase glutâmico-pirúvica em U/L.

A **Tabela 16** representa os microrganismos identificados nos 20 novos episódios de NF. Foram identificados 9 microrganismos em 8 dos 20 novos episódios de NF. Foram isolados 6 microrganismos em amostras sanguíneas (foram isolados 1 *Acinetobacter* sp , 1 *Enterobacter* sp, 1 *Escherichia coli*, 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Rhizobium radiobacter* e 1 *Streptococcus mitis*), 2 microrganismos em urina (foram isoladas em urina 1 *Klebsiella pneumoniae* e 1

Acinetobacter sp) e 1 microrganismo fúngico por cultura de biópsia em seios da face (*murcor*). Houve predomínio de bacilos Gram-negativos nos novos episódios de NF.

Tabela 16 - Microrganismos identificados em culturas nos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

Microrganismos identificados	Local	Nº	%
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	Sangue	1	11,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Sangue e Urina	2	22,25
<i>Acinetobacter sp</i>	Sangue e Urina	2	22,25
<i>Enterobacter sp</i>	Sangue	1	11,1
<i>Escherichia coli</i>	Sangue	1	11,1
<i>Rhizobium radiobacter</i>	Sangue	1	11,1
<i>Mucor</i>	Seios face	1	11,1
Total microrganismos identificados		9	100

Quanto à resistência dos microrganismos bacterianos nos novos episódios de NF identificamos em um paciente *Escherichia coli* ESBL positiva; dois pacientes com *Klebsiella pneumoniae* positiva; um paciente com *Acinetobacter sp* sensível à cefepima e um resistente; um *Enterobacter sp* resistente à cefepima; um *Streptococcus sp* resistente à ceftriaxona e um *Rhizobium radiobacter* sensível à cefepima.

5.10 Resultados de focos infecciosos nos novos episódios de NF

5.10.1 Focos Infecciosos

O gráfico da **Figura 4** mostra que nos novos episódios de NF 9 episódios foram documentados microbiologicamente, em 10 episódios focos documentados clinicamente e em 1 episódio, foco de origem indeterminada.

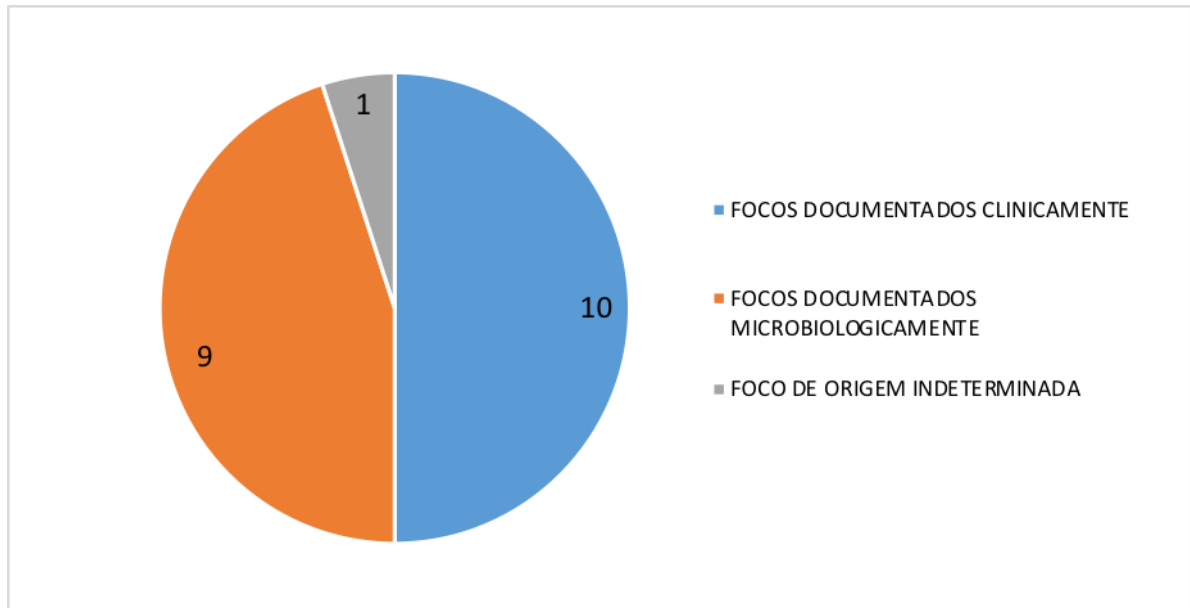


Figura 4 - Tipos de focos infecciosos documentados nos novos episódios de neutropenia febril.

O gráfico da **Figura 5** mostra que dos 9 novos episódios com focos infecciosos documentados microbiologicamente, 6 foram infecção de corrente sanguínea secundária, 2 foram infecção do trato urinário e 1 foi documentado por cultura de material biopsiado de seios da face.

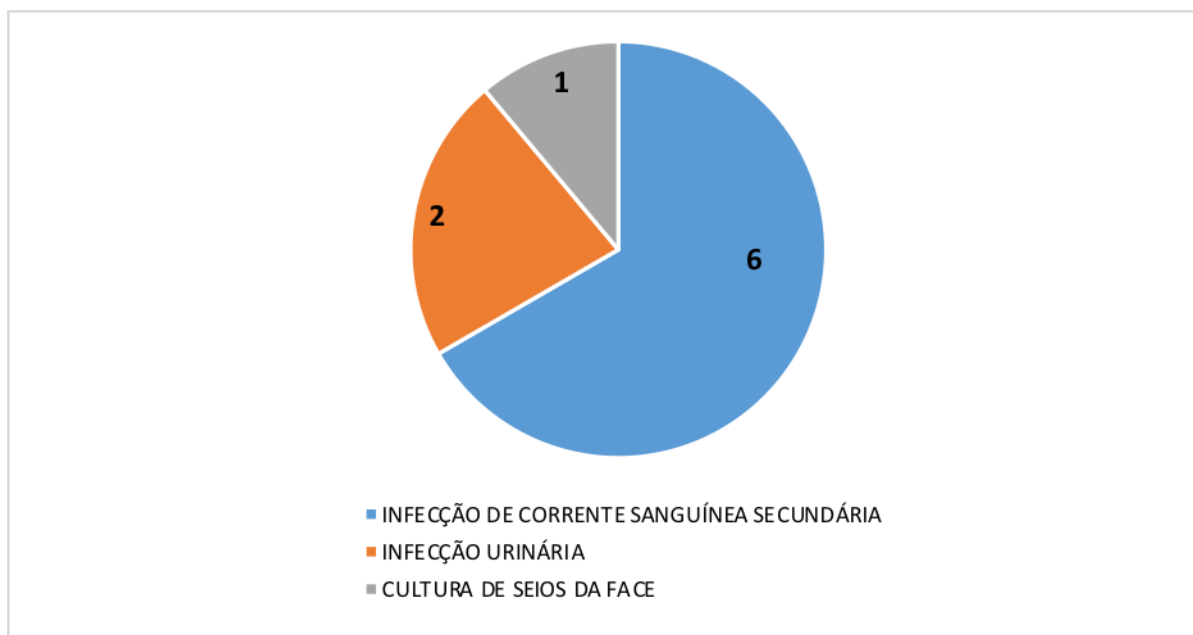


Figura 5 - Tipos de infecção documentados microbiologicamente nos novos episódios de neutropenia febril (n= 9 episódios).

Quanto aos focos identificados, houve diagnóstico de pneumonia em 16 episódios (80%), colite em 4 episódios (20%), infecção de cateter em 1 episódio (5%), infecção de corrente sanguínea em 5 episódios (25%). Como risco de infecção por quebra de barreira mucosa tivemos 5 pacientes com mucosite.

5.11 Resultados de exames de imagens nos novos episódios de NF

Em um total de 15 pacientes havia alterações na radiografia de tórax quer por pneumonia ou velamento pleural ou atelectasia ou edema pulmonar. Em 15 pacientes houve diagnóstico de pneumonia confirmada por radiografia de tórax e em 9 por tomografia de tórax. Um mesmo paciente pode ter realizado os dois tipos de exames.

Em 3 episódios foi feito ultrassom abdominal para diagnóstico de colite e em 1 episódio foi realizado tomografia abdominal, sendo que um mesmo paciente pode ter feito os dois tipos de exames. Em 11 episódios foi realizado ecocardiograma para avaliar a fração de ejeção e destes em 3 episódios (27,3%) havia fração de ejeção baixa.

Em anexo, a **Tabela 9 A** (Anexo L) estão representados os exames de imagem realizados nos novos episódios de NF.

5.12 Resultados de antimicrobianos utilizados nos novos episódios de NF

A **Tabela 17** representa o uso de antimicrobianos nos novos episódios de NF. O cefepime foi administrado em 70% dos episódios, a amicacina em 15% dos episódios, a levofloxacina em 10%, o meropenem em 30%, o metronidazol em 25%, a Vancomicina em 95% e o sulfametoxazol-trimetoprim em 5%. Nos novos episódios houve troca de antimicrobianos em 8 episódios (40%), nestes 8 episódios houve troca para meropenem. Em nenhum episódio houve troca para Polimixina B.

Os antifúngicos como esquema de tratamento usados foram o fluconazol em 10% dos episódios, a anfotericina B lipossomal em 5%, a micafungina em 25% e o voriconazol em 10% dos casos. Os medicamentos usados profilaticamente, sulfametoxazol-trimetoprim e fluconazol foram administrados respectivamente em 35% e 40% dos episódios.

Tabela 17 - Uso de antimicrobianos na admissão nos novos episódios de neutropenia febril, uso de sulfametoxazol-trimetoprim e de fluconazol profilático e uso de antifúngicos. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	Nº	%
Amicacina	3	15
Cefepime	14	70
Levofloxacina	2	10
Metronidazol	5	25
Meropenem	6	30
Vancomicina	19	95
Sulfametoxazol-trimetoprim	1	5
Sulfametoxazol-trimetoprim profilático	7	35
Fluconazol profilático	8	40
Fluconazol	2	10
Anfotericina B Lipossomal	1	5
Micafungina	5	25
Voriconazol	2	10

5.13 Desfechos dos primeiros e dos novos episódios de NF

A **Tabela 18** representa os desfechos dos pacientes nos primeiros e nos novos episódios de NF, as taxas de complicações infecciosas graves (CIG), a sepse grave e o choque séptico, o desfecho na internação, alta ou óbito e se houve reinternação ou não no mesmo episódio de NF na UTIP, as CIG na reinternação e as taxas de óbito e alta na reinternação na UTIP.

Nos primeiros episódios de NF, 48 pacientes (40%) apresentaram sepse grave, 46 pacientes choque séptico(38,3), e 26 dos 120 pacientes faleceram(21,7%). Dos 9 pacientes que reinternaram no mesmo episódio de NF (7,5% dos que tinham recebido alta), 4 apresentaram sepse grave (44,4%), 2 apresentaram choque séptico (22,2%) e esses 2 pacientes faleceram (22,2%).

Nos novos episódios de NF, 20 episódios em 19 pacientes, 13 episódios tiveram CIG, 6 episódios (30%) com sepse grave e 7 episódios com choque séptico (35%). Em 13 episódios houve alta hospitalar e em 7 episódios óbito (35%). Houve 1 episódio de reinternação com choque séptico em que o paciente faleceu. A taxa de sepse grave global, levando-se em conta os 140 episódios de NF foi de 38,57% e a taxa de choque séptico global foi de 37,85%.

Tabela 18 - Desfechos dos primeiros e dos novos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

		1º. NF	%	NF Novos	%
CIG	Não	26	21,7	7	35
	Sim	94	78,3	13	65
CIG = Sepse grave	Não	72	60,0	14	70
	Sim	48	40,0	6	30
CIG = Choque séptico	Não	74	61,7	13	65
	Sim	46	38,3	7	35
Desfecho da Internação	Alta da UTI	94	78,3	13	65
	Óbito	26	21,7	7	35
Reinternação	Não	85	74,2	12	92,3
	Sim	9	7,5	1	0,7
CIG na reinternação	Não	3	33,3	0	0
	Sim	6	66,7	1	100
CIG = Sepse grave	Não	5	55,6	1	100
	Sim	4	44,4	0	0
Choque Séptico	Não	7	77,8	0	0
	Sim	2	22,2	1	100
Desfecho da reinternação	Alta	7	77,8	0	0
	Óbito	2	22,2	1	100

Abreviações: CIG, complicações infecciosas graves; 1ºNF, 1º episódio de neutropenia febril; NF Novos, novos episódios de neutropenia febril;

5.14 Óbitos de pacientes com NF na UTI pediátrica

A **Tabela 19** representa a taxa de alta na UTI Pediátrica e a taxa de óbito analisando os 140 episódios de NF, nos 120 pacientes. A taxa de mortalidade por NF foi 25,7% e a taxa de alta da UTI Pediátrica foi 74,3%.

Tabela 19 - Taxas de alta da UTI Pediátrica e de óbito na UTI Pediátrica nos episódios de neutropenia febril. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

	Frequência	%	% Válida
Alta	84	60,0	70
Óbito	36	25,7	30
1º episódio de NF	120	85,7	100
Novos episódios de NF	20	14,3	
Total	140	100	

5.15 Desfechos entre os tumores hematológicos e tumores sólidos

A **Tabela 20** traz as taxas de sepse grave, 38,5% nos pacientes com tumores hematológicos e 47,8% nos com tumores sólidos, a taxa de choque séptico foi de 38,5 % nos pacientes com tumores hematológicos e 34,8% nos com tumores sólidos e as taxas de óbito, 31,3% nos pacientes com tumores hematológicos e 26,1% nos pacientes com tumores sólidos.

Tabela 20 - Óbitos, taxas de sepse grave e choque séptico nos tumores hematológicos e sólidos. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

		Tumores Hematologicos		Tumores sólidos	
		N	%	N	%
Desfecho da internacao na UTI Pediátrica	Alta	67	69,1	17	73,9
	Óbito	30	30,9	6	26,1
Sepse grave	Não	73	64	13	50
	Sim	41	36	13	50
Choque séptico	Não	70	61,4	17	65,4
	Sim	44	38,6	9	34,6

Observação: O desfecho alta ou óbito analisado pelo número total de pacientes, n=120. Os desfechos sepse grave e choque séptico analisados pelo número total de episódios de FN, n=140.

5.16 Análises univariadas de sobrevivência

A **Tabela 21** representa as análises univariadas de sobrevivência as quais foram associadas com a significância estatística quando o valor de p era <0.05.

Houve significância entre as diferentes faixas etárias. As crianças foram separadas em grupos menores de 5 anos, crianças entre 5 a 10 anos e crianças maiores de 10 anos. Observou-se associação entre crianças maiores de 10 anos e menor sobrevivência (p=0,014).

Nos episódios de NF que necessitaram de ventilação mecânica também houve associação com menor sobrevivência (p=0,001). Nos episódios de acidemia com pH <7,35, comparado com pH normal de 7,35 a 7,45 e alcalemia pH >7,45, houve associação entre mortalidade e pH <7,35 (p=0,021). Nos episódios com lactato arterial >5,0 mmol/L houve significância estatística com sobrevivência (p=0,005).

Os pacientes que apresentaram temperatura axilar >40°C, foi possível observar associação com sobrevivência (p=0,027).

Houve significância estatística com cálcio sérico <7,0 com menor sobrevivência que maior que 7,0 (p=0,017), com magnésio sérico <1,6, com menor sobrevivência do que com nível sérico >1.6 e também com albumina sérica <1,5 e menor sobrevivência (p=0,002).

Também observou-se associação de sobrevivência com presença ou não de sepse grave (p=0,008) e de choque séptico (p<0,001).

As outras variáveis avaliadas não mostraram diferença e estão representadas na **Tabela 21 A**, a qual está como Anexo M.

Tabela 21 - Análises univariadas de sobrevivência com significância estatística. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

Características	Categorias	N	N Eventos	Sobrevida Mediana (IC95%)	p valor
Faixas etárias	<5 anos	40	12	27,0 (15,4 ; 38,6)	0,014
	≥5 e ≤10 anos	41	6	-----	
	>10 anos	39	18	12,0 (8,1 ; 15,8)	
Doenças oncológicas hematológicas em recaída	Sim	23	25	9,0 (4,8; 13,1)	0,027
	Não	97	11	27,0 (21,3; 32,6)	
Temperatura axilar	<40°C	112	29	27,0 (13,5; 40,2)	0,027
	≥40°C	8	7	9,0 (11,3;31,1)	
	>300	67	9	40	
Relação PaO2/ FiO2	200 a 300	20	5	-----	0,008
	100 a 200	21	13	18,0 (2,59; 33,40)	
	<100	12	9	5,0 (0,00; 14,05)	
Hipotensão	Sim	58	27	18,0 (7,02; 28,97)	0,006
	Não	62	9	40	
TEC	Normal	67	8	40	<0,001
	<2	33	11	18	
	>3	20	17	5,0 (0,00; 14,73)	
Oligúria	Sim	29	20	12,0 (0,00; 31,38)	<0,001
	Não	91	16	40	

continua na próxima página

Tabela 21 (continuação) - Análises univariadas de sobrevivência com significância estatística. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

Características	Categorias	N	N Eventos	Sobrevida Mediana (IC95%)	p valor
pH	<7,35	21	10	9,0 (0,0; 19,5)	0,021
	7,35-7,45	60	15	31,0 (7,0; 54,9)	
	>7,45	39	11	36,0 (15,6; 36,3)	
Lactato arterial	<1,5	76	17	26,0 (16, 6; 35,3)	0,005
	>5	6	4	2,0 (0,0;4,4)	
Cálcio sérico	<7	7	5	8,0 (1,48; 14,51)	0,017
	≥7	110	29	26,0 (20,92; 31,07)	0,014
Magnésio sérico	<1,6	40	16	26,0 (6,43; 45,57)	
	≥1,6	80	20	27,0 (14,79;39,20)	
	≥2,5	54	10		
Albumina sérica	<1,5	2	2	-----	0,002
	≥1,5 a 2,5	47	19	23,0 (13,74; 32,25)	
	≥2,5	54	10	31,0 (12,59; 49,40)	
Ventilação Mecânica	Sim	45	27	13,0 (3,3; 22,6)	<0,001
	Não	75	9	40	
Noradrenalina	Sim	41	24	13,0 (2,09;23,91)	0,002
	Não	79	12	40	

continua na próxima página

Tabela 21 (continuação) - Análises univariadas de sobrevivência com significância estatística. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

Características	Categorias	N	N Eventos	Sobrevida Mediana (IC95%)	p valor
Vasopressina	Sim	12	24	3,0 (0,73; 5,26)	<0,001
	Não	108	12	40	
Adrenalina	Sim	16	13	4,0 (0,00; 13,14)	<0,001
	Não	104	23	31,0 (19,74; 42,25)	
Sepse grave	Sim	42	4	23,0 (11,69; 34,30)	0,008
	Não	78	32	18,0 (1,85; 34,14)	
Choque Séptico	Sim	46	27	12,0 (6,7; 17,2)	<0,001
	Não	74	9	40	

Abreviações: N, número de pacientes; IC = Intervalo de confiança; TEC= tempo de enchimento capilar em segundos sendo normal de 2 a 3 segundos.

N de eventos: óbitos; Relação PaO₂/ FiO₂: Relação entre a pressão arterial de oxigênio sobre a fração inspirada de oxigênio em mmHg; Lactato arterial em mmol/litro; Cálcio sérico e Magnésio sérico em mg/dL;

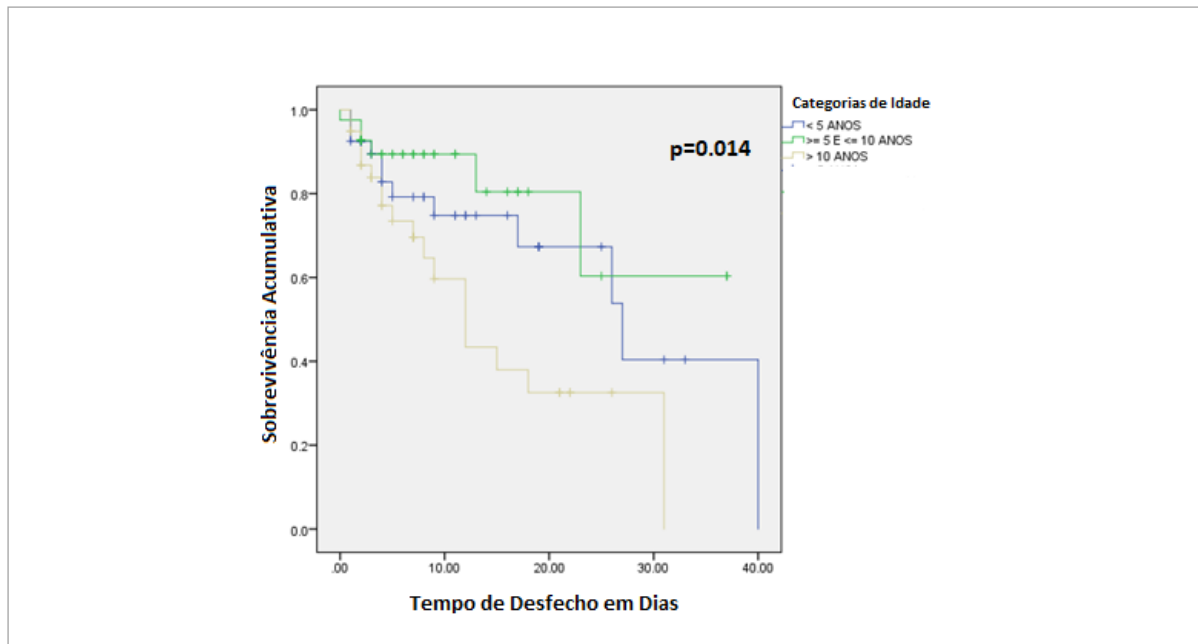


Figura 6 - Análise de sobrevida global por faixas etárias.

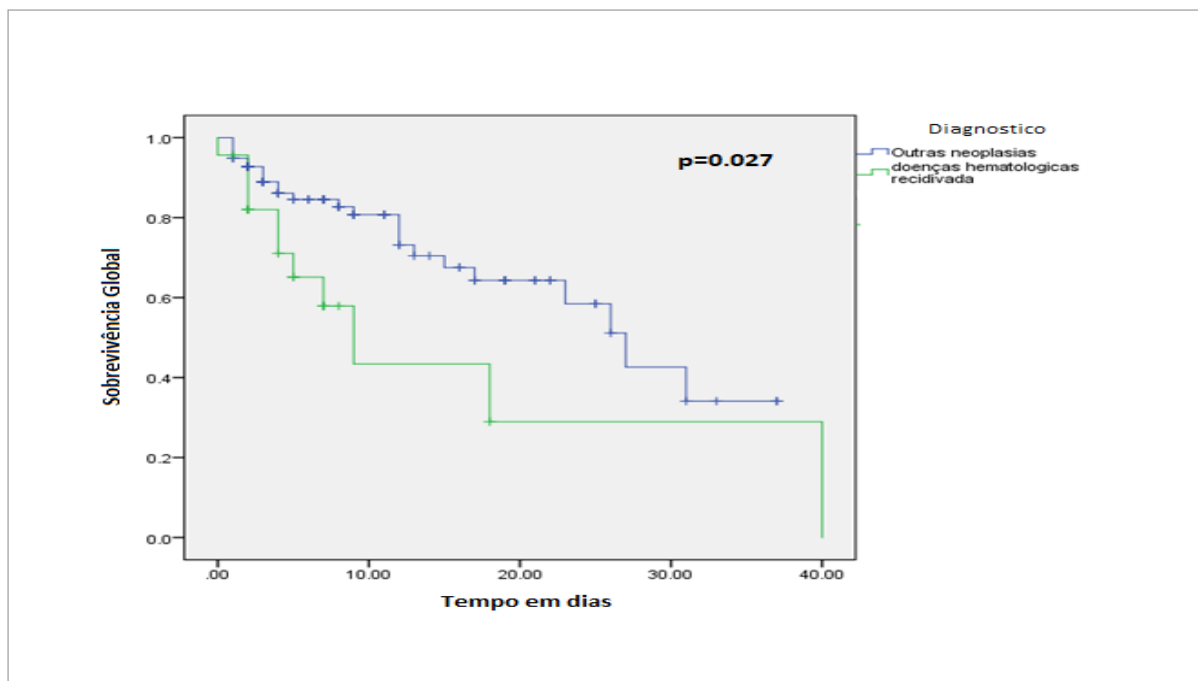


Figura 7 - Análise de sobrevida global em pacientes com doenças oncológicas hematológicas em recaída e outras doenças oncológicas.

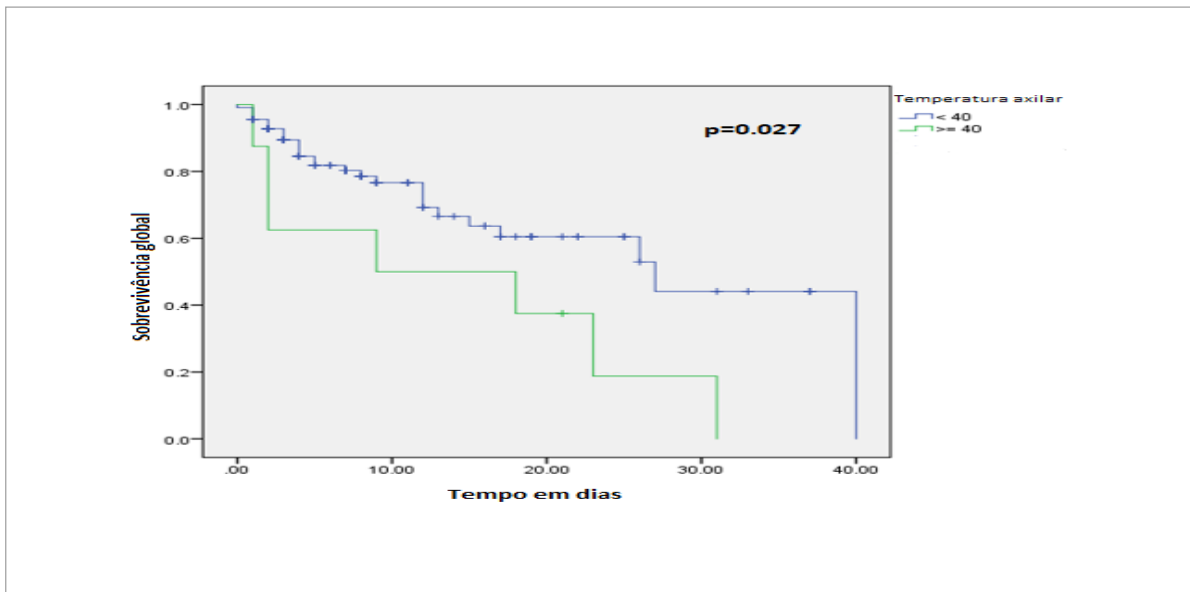


Figura 8 - Análise de sobrevida global em pacientes com temperatura axilar $>40^{\circ}\text{C}$ e $<40^{\circ}\text{C}$.

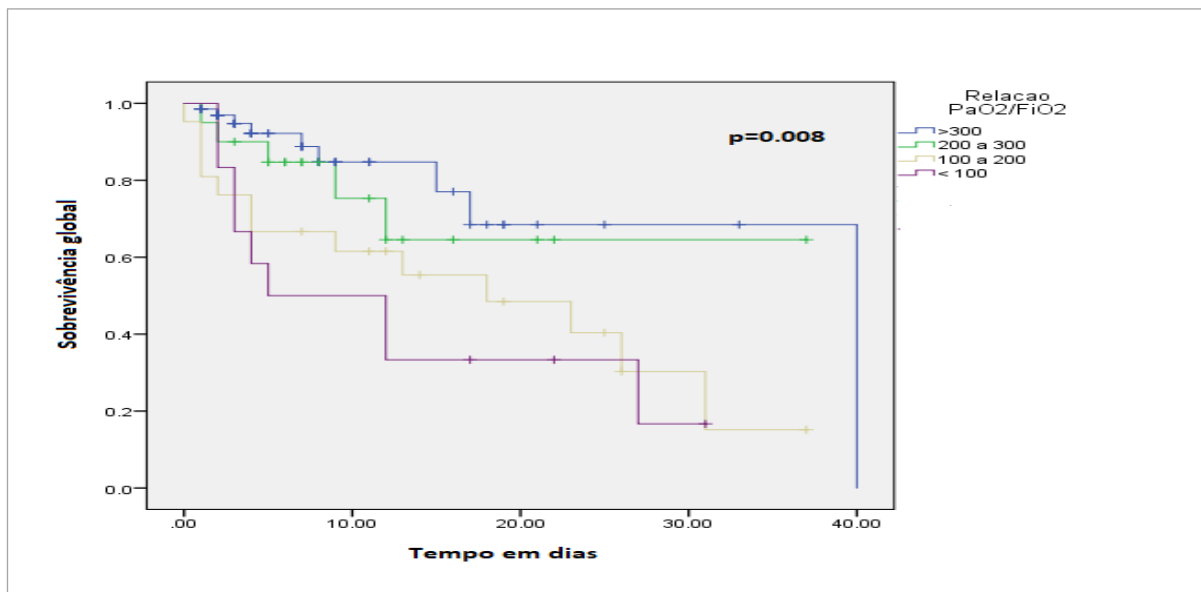


Figura 9 - Análise de sobrevida global em pacientes com diminuição na relação pressão arterial de oxigênio (PaO₂) sobre fração inspirada de oxigênio (FiO₂).

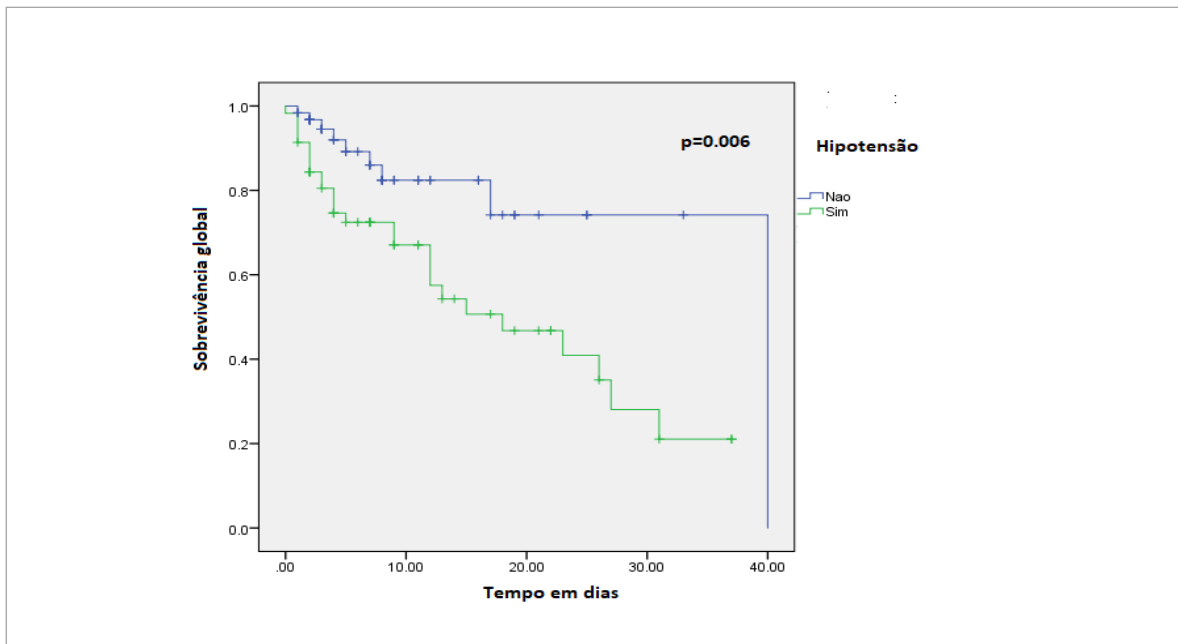


Figura 10 - Análise de sobrevida global em pacientes com hipotensão.

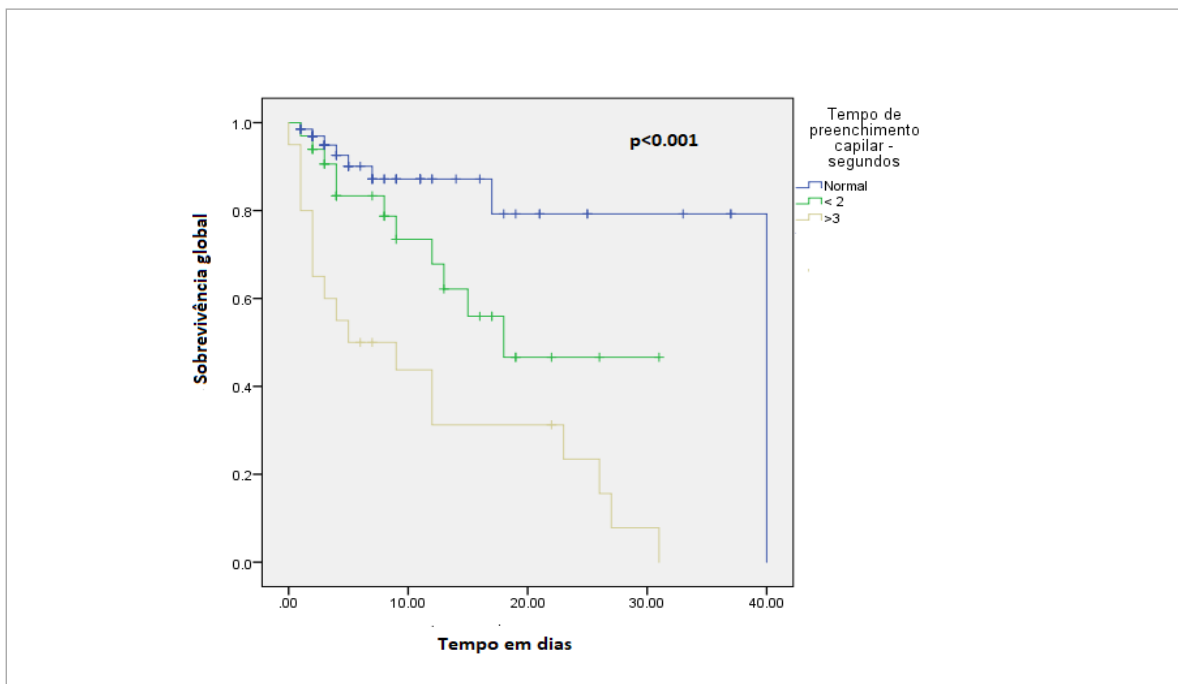


Figura 11 - Análise de sobrevida global em pacientes com alteração de tempo de enchimento capilar (TEC).

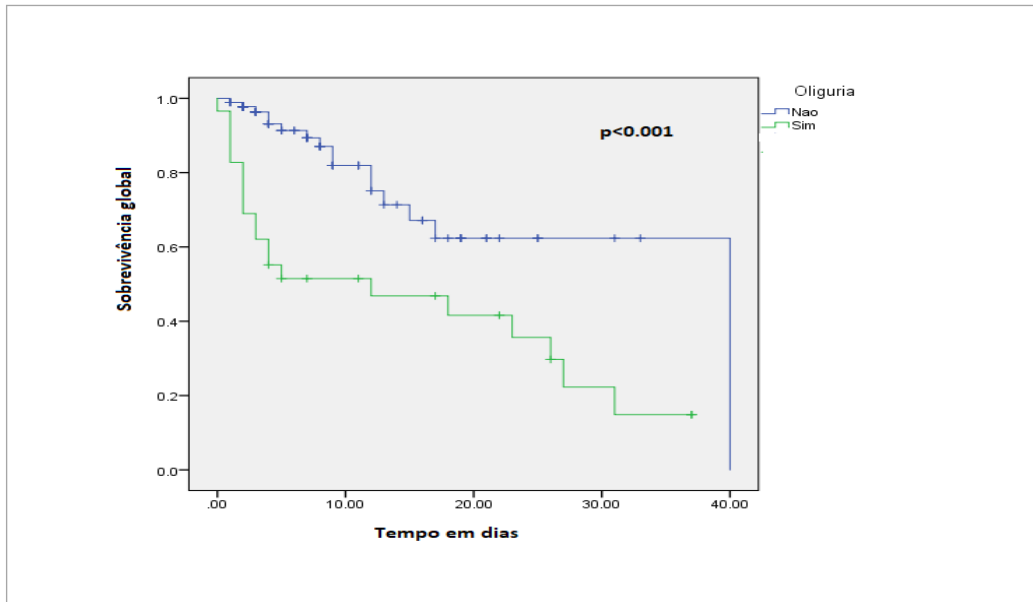


Figura 12 - Análise de sobrevida global em pacientes com oligúria.

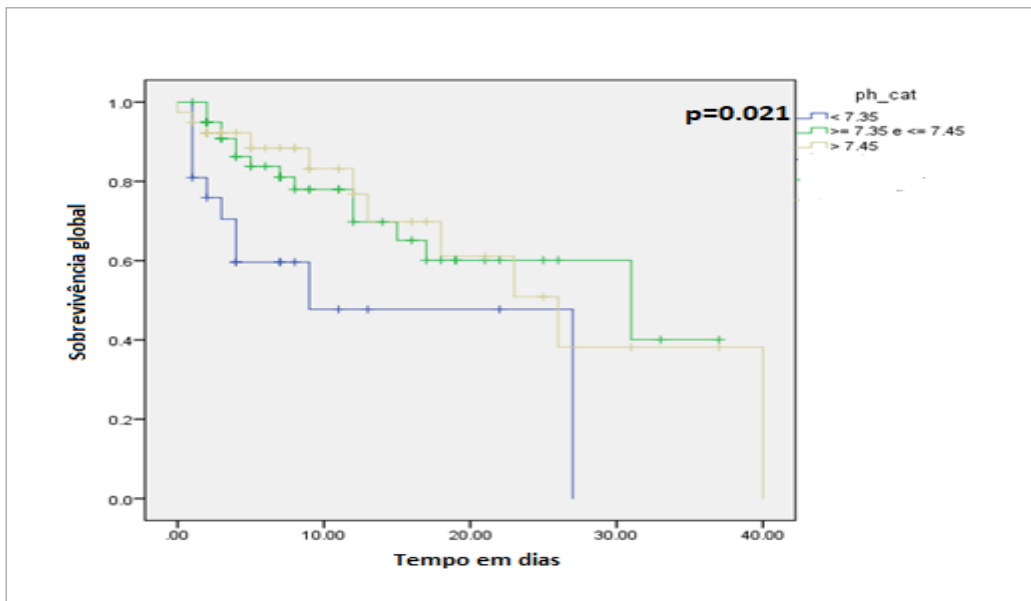


Figura 13 - Análise de sobrevida global em pacientes com pH $< 7,35$.

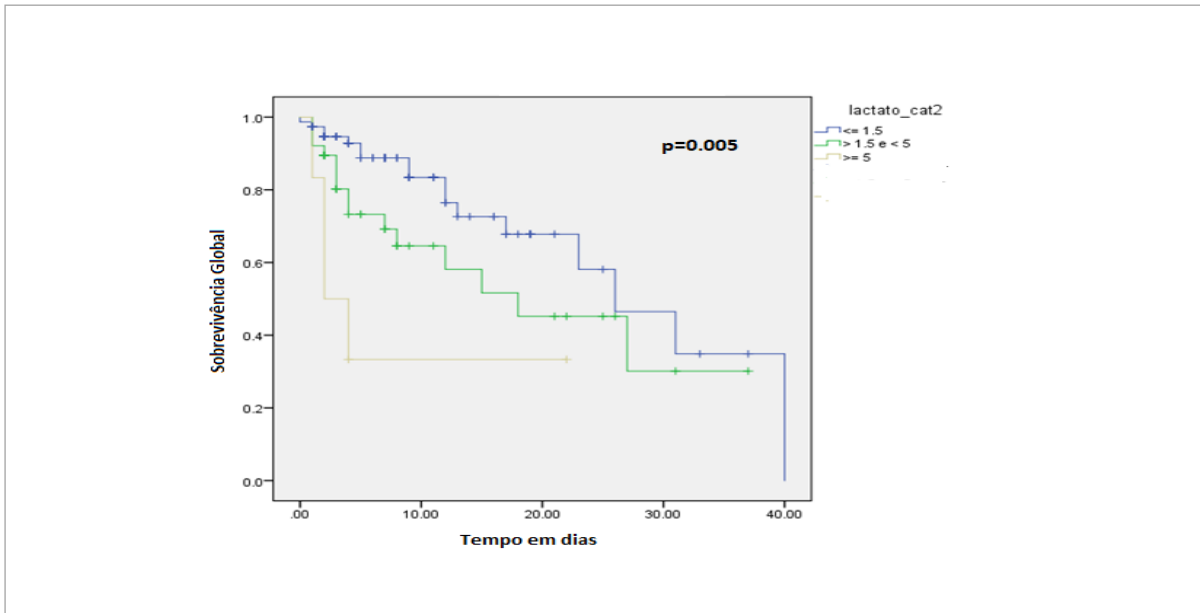


Figura 14 - Análise de sobrevida global em pacientes com lactato arterial $< 1,5$, de $1,5$ a 5 e > 5 mmol/L

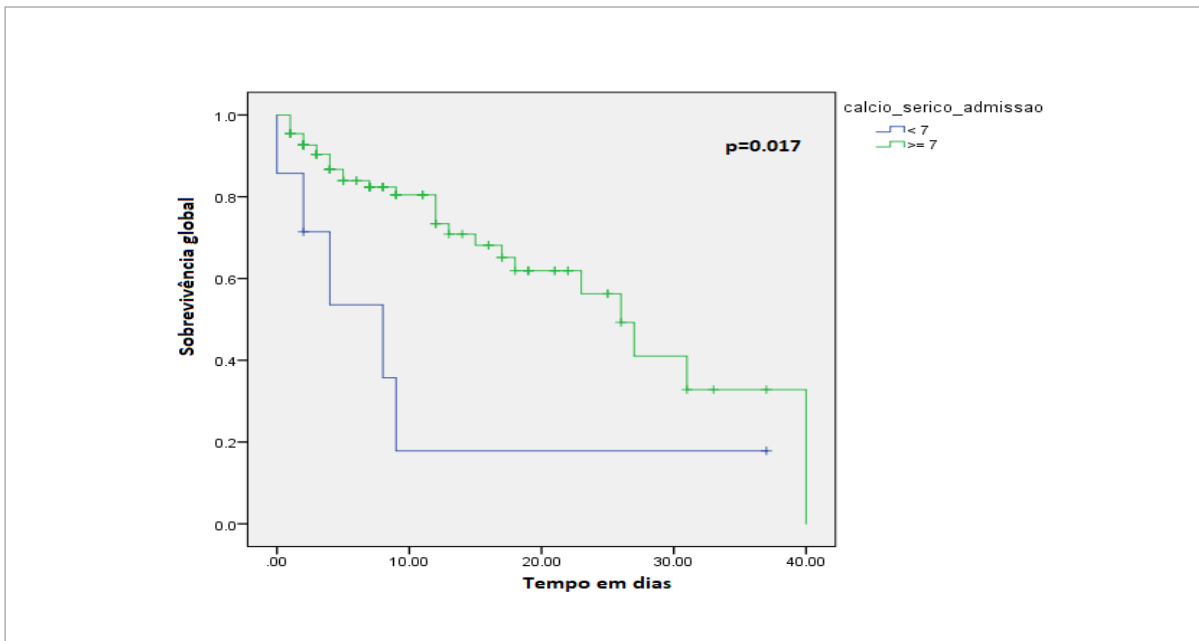


Figura 15 - Análise de sobrevida global em pacientes com hipocalcemia.

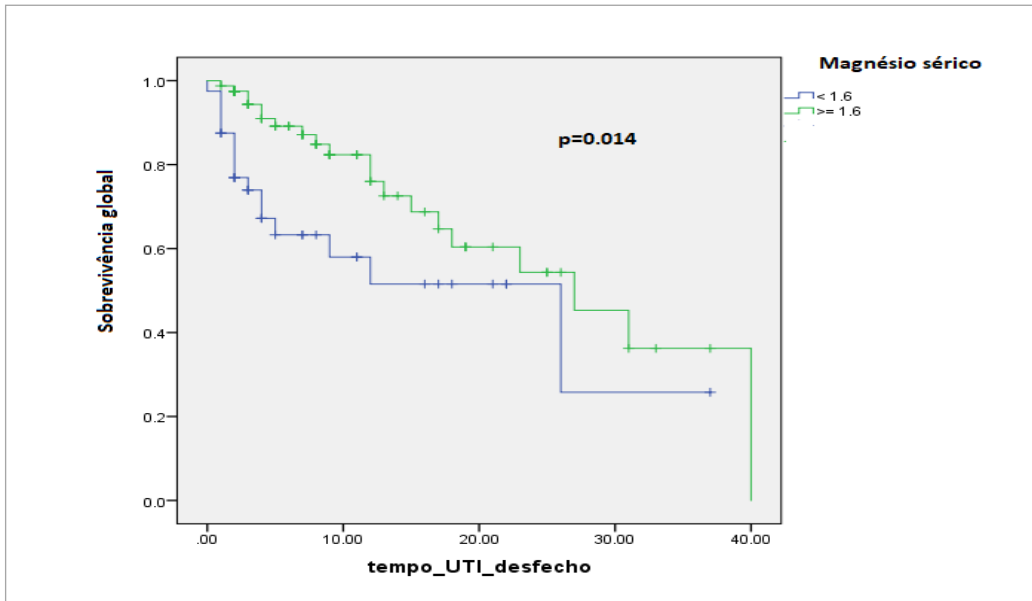


Figura 16 - Análise de sobrevida global em pacientes com hipomagnesemia.

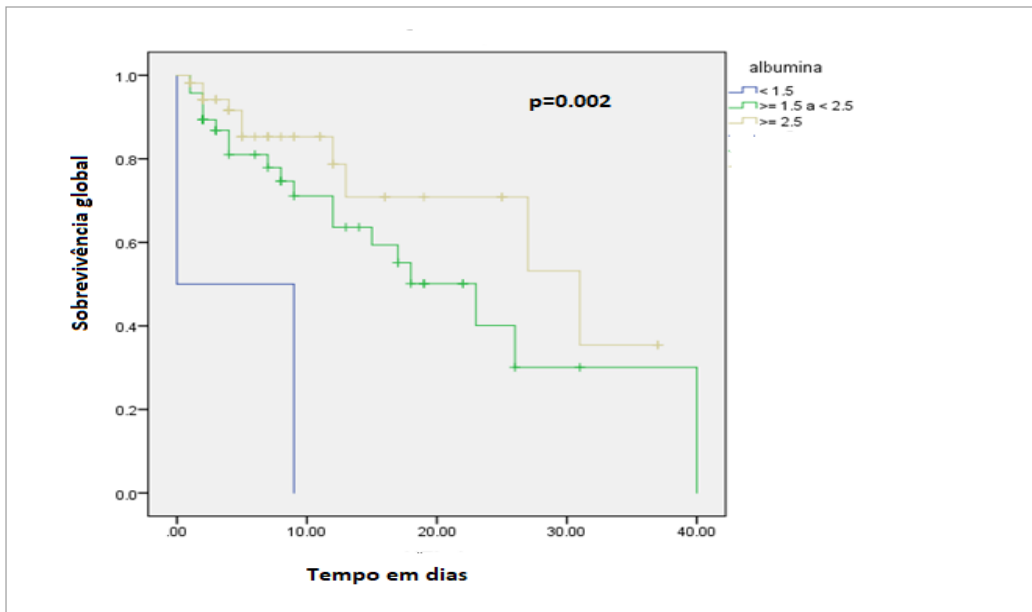


Figura 17- Análise de sobrevida global em pacientes com hipoalbuminemia.

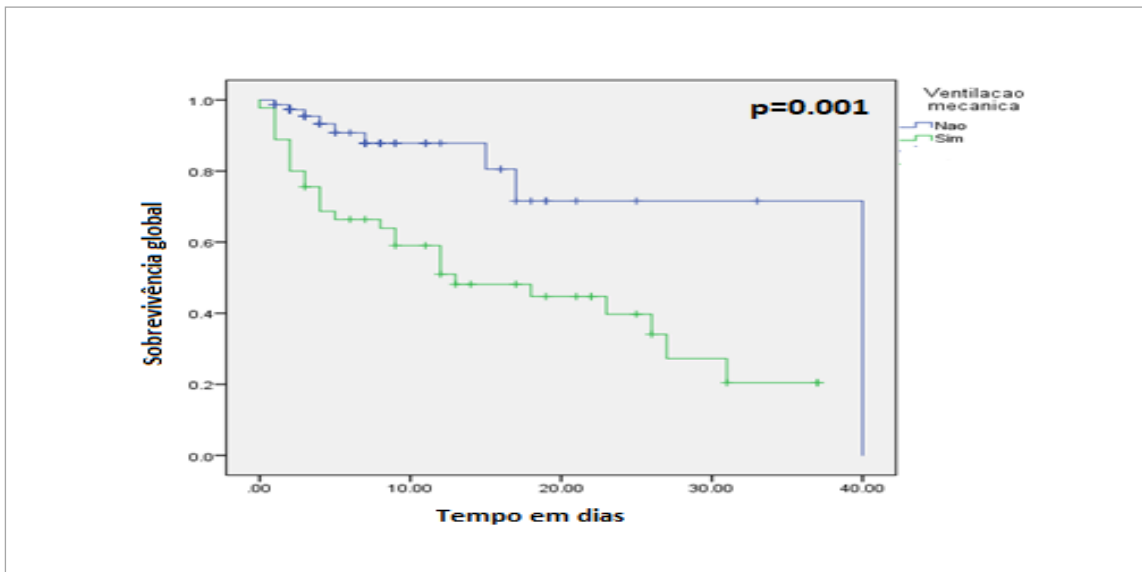


Figura 18 - Análise de sobrevida global em pacientes com uso de ventilação mecânica.

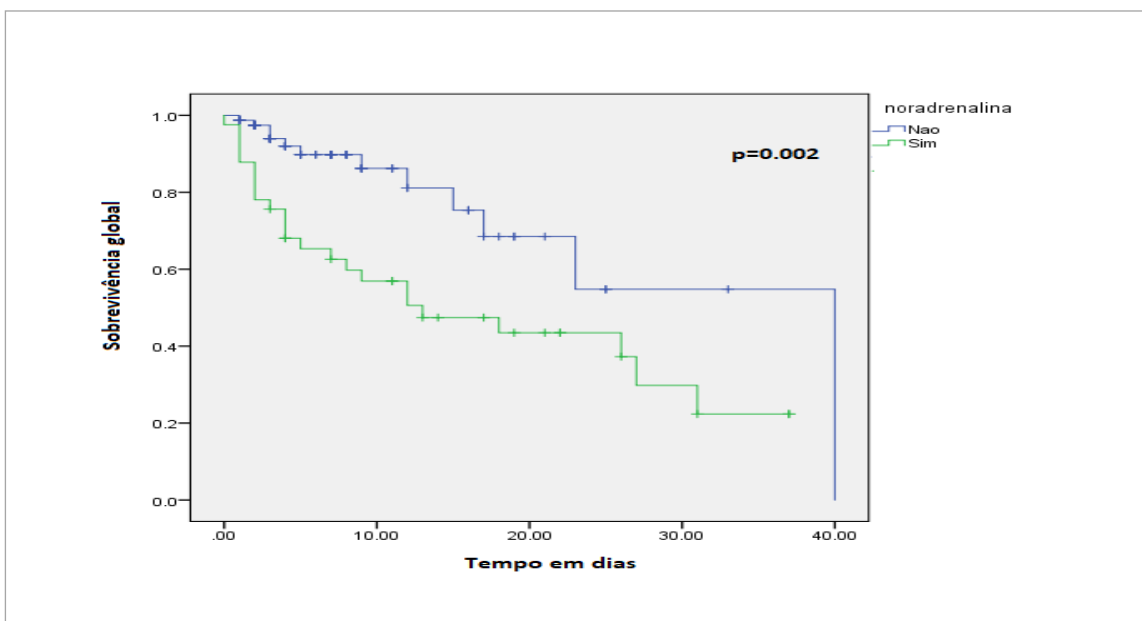


Figura 19 - Análise de sobrevida global em pacientes com uso de noradrenalina.

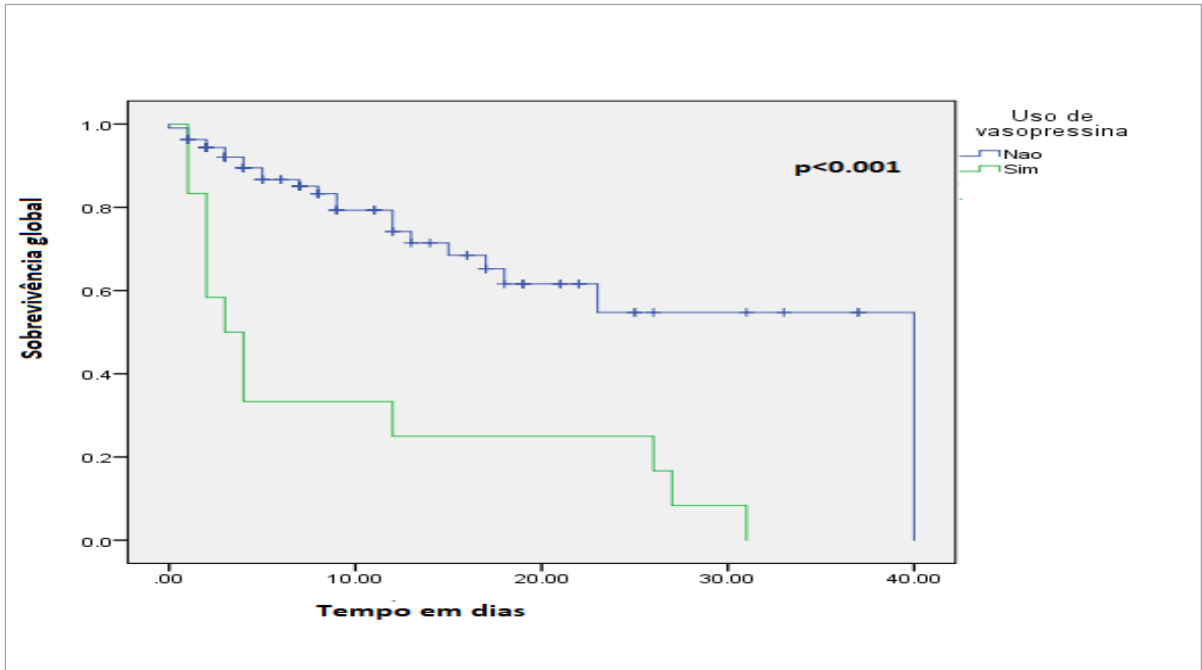


Figura 20 - Análise de sobrevida global em pacientes com uso de vasopressina.

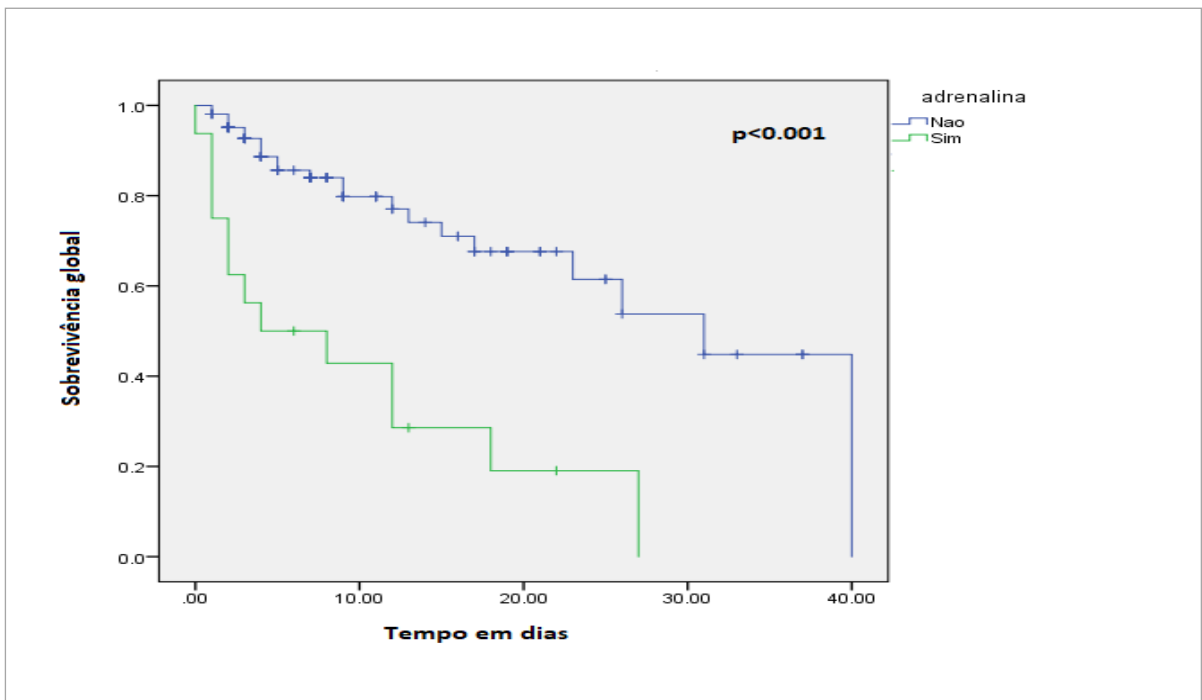


Figura 21 - Análise de sobrevida global em pacientes com uso de adrenalina.

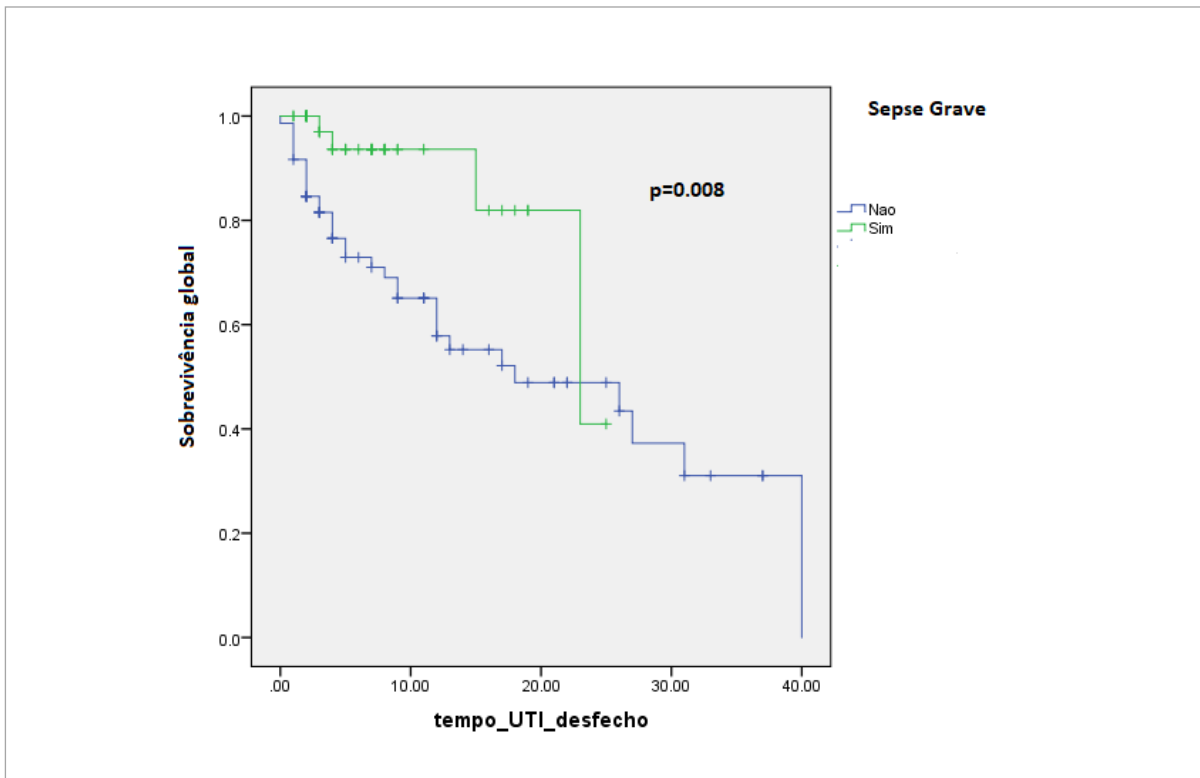


Figura 22 - Análise de sobrevida global em pacientes com sepse grave.

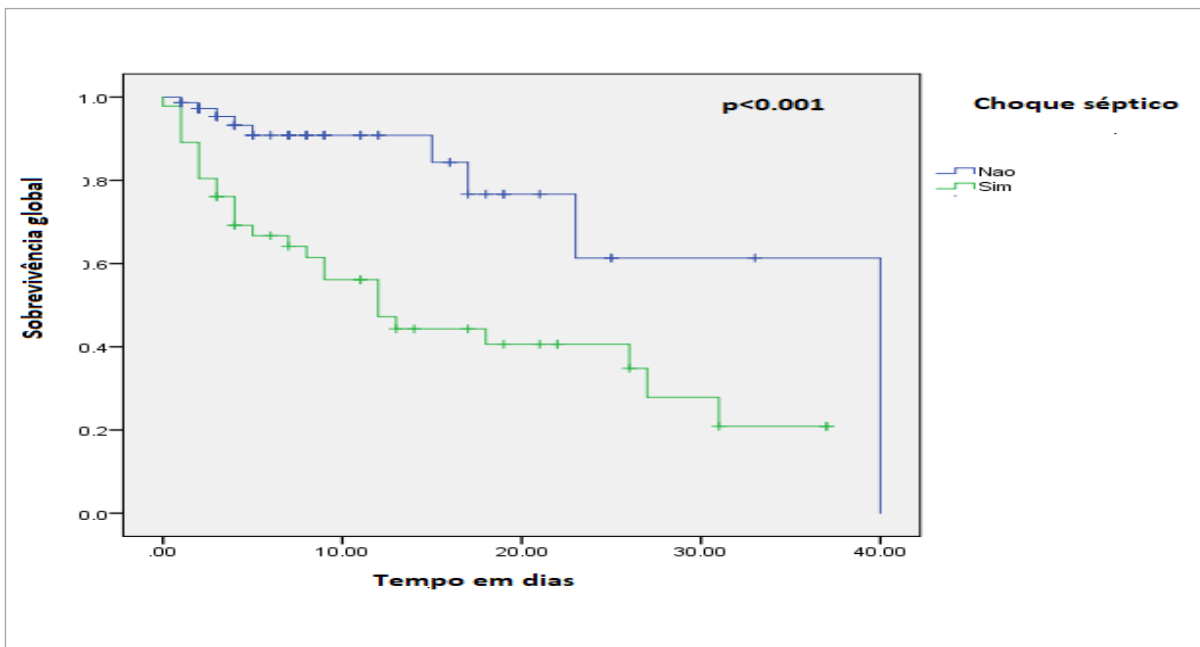


Figura 23 - Análise de sobrevida global em pacientes com choque séptico.

5.17 Análises multivariadas de sobrevivência

A **Tabela 22** representa as análises multivariadas feitas com regressão de Cox. O modelo inicial foi composto pelas variáveis com $p < 0.05$ no teste log-rank: diagnóstico, tempo de preenchimento capilar, hipotensão, temperatura, relação PaO_2/FiO_2 , oligúria, cálcio sérico, magnésio sérico, albumina sérica, pH, lactato arterial, uso de adrenalina, uso de noradrenalina, uso de vasopressina, uso de ventilação mecânica, ocorrência de choque séptico e idade na internação. Para selecionar as variáveis para ajustar o modelo final, foi utilizado o método *backward*, permanecendo no modelo final as variáveis com valor de p significativo ($p < 0,05$), que foram: todas as outras doenças oncológicas (linfoma de Hodgkin, LMMJ e os tumores sólidos) versus os tumores hematológicos em recaída (LLA em recaída, LMA em recaída e LNH em recaída), $p = 0,007$, mostrando um risco de óbito aumentado em 3.10 vezes maior para o segundo grupo; o tempo de enchimento capilar normal versus menor que 2 segundos, $p = 0.02$; o tempo de enchimento capilar normal versus tempo de enchimento capilar maior que 3 segundos, $p < 0.001$ e a variável laboratorial valor de cálcio sérico ≥ 7 mg/dL versus valor de cálcio sérico < 7 mg/dL, $p = 0.01$, mostrando que valor ≥ 7 foi fator protetor, onde este grupo apresentou 73% de chance de estar vivo em relação aos pacientes que tinham valor < 7 mg/dL.

Tabela 22 - Análise multivariada - Regressão de Cox. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos – (Hospital de Câncer de Barretos).

Variável	Categoria	Hazard Ratio (IC 95%)	p valor
Diagnóstico	Outros Tumores	1	
	Tumores hematológicos em recaída	3,10 (1,37 - 7,00)	0,007
Tempo de preenchimento capilar	Normal	1	
	<2 segundos	3,33 (1,19 - 9,30)	0,02
	>3 segundos	9,85 (3,82 - 25,42)	<0,001
Cálcio sérico	<7 mg/dL	1	
	≥ 7 mg/dL	0,27 (0,10 - 0,74)	0,01

Abreviações: IC 95%, intervalo de confiança 95%.

6 DISCUSSÃO

Os episódios de NF estão entre as complicações mais frequentes e causas de hospitalização em crianças tratadas com quimioterapia, mas nem todos os episódios estão associados a infecções severas e assim o manejo é baseado em estratificação de risco de gravidade, se baixo ou alto. O tipo de câncer (doença hematológica ou tumor sólido) tem importância nessa estratificação, bem como regimes de quimioterapia levando ao maior tempo de neutropenia e ocasionando episódios de infecções virais, bacterianas e fúngicas^{11, 63, 91}. Sepses graves são uma causa de internação em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas em crianças com câncer e avaliar fatores preditivos de morbidade e mortalidade é importante para o manejo desses episódios¹⁰.

Este estudo foi retrospectivo, descritivo e analítico, realizado em um único centro de terapia intensiva pediátrica oncológica, com pacientes que foram internados com doenças oncológicas que apresentavam episódios de NF após quimioterapia. Foi realizada a coleta de dados em 120 pacientes, os quais apresentaram um total de 140 episódios de NF. Entre os fatores importantes para o desfecho sobre sobrevivência, observou-se o tipo de tumor e recidiva (LLA, LMA, e LNH em recaída), bem como a análise da variável clínica tempo de preenchimento capilar (TEC) alterada e laboratorial valor sérico de cálcio diminuído, <7mg/dL.

6.1 Estudos descritivos sobre episódios de NF

Rondinelli *et al.*, em estudo retrospectivo, unicêntrico, em pacientes menores de 18 anos, publicado em 2006 sobre fatores preditores de infecção grave em crianças com NF após quimioterapia trouxe como resultados descritivos o predomínio do gênero masculino (53%), raça branca (77,5%), média de idade de 5,2 anos e a LLA como doença mais frequente (24,5%), seguida de LNH (11%), osteossarcoma (11%), LMA e mielodisplasias (10%). A maioria dos pacientes estavam em remissão da doença e o intervalo médio entre a quimioterapia e o início da NF era de 7,3 dias. A maior parte dos episódios tinha tempo de neutropenia total > 10 dias. A taxa de internação na UTIP foi de um terço dos episódios de NF, 110 episódios. A sepsis grave foi descrita em 13% e o choque séptico em 10% dos pacientes¹¹. Em nosso estudo a maioria dos pacientes, 97 (80,8%) também apresentava

neoplasias hematológicas malignas (LLA, LMA e linfomas). A média de idade foi de 8,5 anos, maior do que no estudo de Rondinelli *et al.*, o maior número de pacientes também era do sexo masculino (59,2%) e de raça branca (55%). A maior parte dos pacientes veio da enfermaria de oncologia pediátrica do hospital (76,7%) e o restante do Pronto Atendimento oncológico pediátrico (23,3%), a média do tempo de neutropenia na internação foi de 16 dias e o tempo médio de intervalo de quimioterapia e início de NF de 6 dias. Nossa taxa de sepse grave foi de 40% e 30% nos primeiros e novos episódios de NF respectivamente e nossa taxa de choque séptico foi de 38,3 e 35%. Ao contrário do estudo de Rondinelli *et al.*, o qual comparado ao nosso difere quanto à população estudada, pois eles estudaram inclusive os grupos de baixo risco os quais eram predominantes e apenas aproximadamente 30% dos pacientes internaram em UTIP, em nosso estudo foram analisados somente pacientes internados em nossa UTIP, sendo a maior parte dos nossos episódios de NF de alto risco.

O estudo retrospectivo, de grupo controle de Pound *et al.*, publicado em 2008 com 69 pacientes oncológicos pediátricos e 69 pacientes pediátricos de grupo controle, todos com choque séptico, realizado em uma UTIP em um hospital terciário no Canadá num período de 11 anos, descreveu uma média de idade de 7,8 anos, com predomínio de pacientes do sexo masculino (73%), 44 pacientes com neoplasias hematológicas (63,76%) e 36 casos com doença em recaída (52,17%)⁹¹. A média de idade nesse estudo difere do estudo de Rondinelli *et al.*, mas aproxima-se do nosso estudo, que foi de 8,5 anos.

Santolaya *et al.*, em 2008 publicaram estudo prospectivo, multicêntrico em hospitais chilenos com pacientes oncológicos pediátricos com episódios de NF, de um total de 936 episódios de NF admitidos de junho de 2004 a outubro de 2006, 646 (69%) foram classificados como alto risco para infecções e desses 601 episódios foram envolvidos no estudo, dos quais 151 desenvolveram sepse grave (25%), dos quais 116 não apresentaram sinais clínicos de sepse grave nas primeiras 24 horas de internação. A média de idade dos pacientes era de 9,9 anos e a maioria dos 116 episódios era em pacientes com doenças oncológicas hematológicas, 74 pacientes (63,79%). A média do tempo de neutropenia nos episódios de sepse grave era de 8,3 dias. A média de idade foi maior do que em nosso estudo, mas o predomínio também foi em doenças hematológicas. Esse estudo foi prospectivo e multicêntrico, com um número de episódios de NF bem maior do que os 140 do nosso.

Delabarre *et al.*, publicaram em 2015 estudo retrospectivo de 2 centros intensivos pediátricos de um hospital terciário com análise de 372 episódios de NF após quimioterapia em menores de 18 anos realizado de 2005 a 2006. Infecções graves foram definidas como: bacteremia, infecção fúngica e infecção localizada com risco de disseminação ou identificação de microrganismos em fluidos que deveriam ser estéreis, que ocorreram em 16,1% dos episódios. Entre os episódios analisados a maioria dos pacientes não era desnutrida, sendo a taxa de desnutrição de 29,5%²⁷. Em nosso estudo assim como no publicado de Delabarre *et al.*, a maioria dos pacientes não era classificada como desnutrida, a taxa de desnutrição era de 31,7% em nossos resultados.

O estudo retrospectivo de Aljabari *et al.*, publicado em 2019 trouxe resultados sobre a coleta de dados em 1002 crianças internadas, todas com doenças oncológicas, num período de coleta de 4 anos em um único centro hospitalar terciário em Utah, Estados Unidos da América. O maior número de crianças tinha leucemia (27%), tumores de SNC (26%) e linfomas (10%). Desse total 453 crianças (45%) foram hospitalizadas e entre elas 77 (8%) foram internadas na UTIP com sepse grave. A média de idade foi de 6,7 anos. Dessas 14 foram internadas mais de uma vez na UTIP, num total de 99 episódios de internação por sepse grave, as quais tinham leucemia (9 LLA e 5 LMA). Entre os episódios admitidos na UTIP, 80% vieram da enfermaria de oncologia e 12% vieram do Pronto Atendimento do hospital. A infecção mais identificada foi a de corrente sanguínea relacionada a cateter central (40%), seguida de pneumonia (18%). O referido estudo mostra que 39% dos pacientes tiveram foco de infecção de origem indeterminada e a média de internação na UTIP foi de 2,2 dias¹⁰. Assim como apontaram Aljabari *et al.*, também em nosso trabalho a maioria dos pacientes internados na UTIP veio da enfermaria de oncologia pediátrica (76,7%), sendo que a média de internação na nossa UTIP foi maior, de 9 dias. O número de episódios de NF neste estudo foi maior, 140 versus 77 no estudo acima citado. No estudo de Aljabari *et al.* assim como no estudo de Rondinelli *et al.*, foram analisados episódios de baixo e de alto risco, não apenas os internados na UTIP como em nosso estudo, tendo assim diferenças quanto à gravidade clínica em nosso estudo em relação aos desses pesquisadores.

Quadro 1- Artigos usados na discussão no item 6.1 e o presente estudo.

Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	Resultados
Rondinelli <i>et al.</i> ,	2006	Retrospectivo, descritivo e analítico, unicêntrico, 283 pacientes pediátricos em 375 episódios NF.	Predomínio do sexo masculino(53%), raça branca(77,5%), Média de idade 5,2 anos, doenças mais frequentes LLA(24%) e LNH(11%); 1/3 (110 episódios NF) internaram em UTI Pediátrica; Sepses graves em 13% dos episódios e Choque séptico em 10%.
Pound <i>et al.</i> ,	2008	Retrospectivo, unicêntrico com grupo controle (69 pacientes pediátricos oncológicos e 69 pediátricos não oncológicos).	Predomínio do sexo masculino(73%), média de idade 7,8 anos; 44 pacientes com neoplasias hematológicas (63,76%); 36 casos com doença em recaída (52,17%);
Santolaya <i>et al.</i> ,	2008	Prospectivo, multicêntrico, com 936 episódios de NF em pacientes pediátricos.	Média de idade de 9,9 anos e a maioria dos 116 episódios era em pacientes com doenças oncológicas hematológicas (63,79%). Média do tempo de neutropenia nos episódios de sepses graves era de 8,3 dias.
Delabarre <i>et al.</i> ,	2015	Retrospectivo, 2 centros intensivos, com análise de 372 episódios de NF em pacientes pediátricos.	Pacientes desnutridos(29,5%); Infecções graves(16,1%).
Aljabari <i>et al.</i> ,	2019	Retrospectivo, unicêntrico, 1002 pacientes pediátricos com NF.	Média de idade de 6,7anos, leucemias(27%), tumores de SNC(26%) e linfomas(10%),internação em UTIP 77 crianças (8%), maioria das crianças internadas na UTIP vieram da enfermaria(80%), média de internação na UTIP de 2,2 dias;
Presente estudo		Retrospectivo, descritivo e analítico, unicêntrico, 140 episódios de NF em pacientes pediátricos.	Predomínio do sexo masculino(59,2%), raça branca(55%), média de idade foi de 8.5 anos, neoplasias hematológicas(80.8%), desnutridos 31,7%, Todos os 140 episódios internados naUTI P, a maioria vieram da enfermaria(76,7%) e a média de internação na UTIP de 9 dias.

6.2 Estudos sobre fatores preditivos de gravidade

Rondinelli *et al.*, em seu estudo publicado em 2006, quanto à parte analítica sobre fatores preditores de infecção grave em crianças com NF após quimioterapia identificaram em análise univariada como fatores preditivos de risco, idade menor de 5 anos, sexo feminino, leucemia mielóide aguda, doença de base em atividade, uso de cateter venoso central, contagem de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, de monócitos $<100/\text{mm}^3$ e de plaquetas $<20000/\text{mm}^3$, temperatura corporal $>38,5^\circ\text{C}$, intervalo de quimioterapia <7 dias, presença de mucosite, pneumonia ou outro foco identificado clinicamente. Nas análises multivariadas, as variáveis que permaneceram com significância estatística foram idade menor que 5 anos, uso de cateter venoso central, hemoglobina $<7\text{g/dL}$, temperatura corporal $>38,5^\circ\text{C}$ e foco clínico identificado. Esse estudo avaliou todos os episódios de NF, que foram estratificados em baixo risco, risco intermediário (risco 13 vezes maior de infecções graves) e alto risco (50 vezes maior risco)¹¹. Em nossos dados as análises univariadas com significância estatística foram: idade maior que 10 anos ($p=0,014$), doenças oncológicas hematológicas em recaída ($p=0,027$), temperatura axilar maior que 40°C ($p=0,027$), relação pressão arterial de oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio menor que 200 ($p=0,008$), hipotensão ($p=0,006$), tempo de preenchimento capilar anormal, menor que 2 segundos e maior que 3 segundos ($p < 0,001$), oligúria ($p < 0,001$), pH menor que 7,35 ($p=0,021$), lactato arterial $>5\text{ mmol/L}$ ($p=0,005$), cálcio sérico menor que 7 mg/dL ($p=0,017$), magnésio sérico menor que $1,6\text{ mg/dL}$ ($p=0,014$), valor da proteína albumina sérica menor que $1,5\text{g/dL}$ ($p=0,002$), uso de ventilação mecânica ($p < 0,001$), uso de norepinefrina contínua ($p=0,002$), uso de vasopressina contínua ($p < 0,001$), uso de epinefrina contínua ($p < 0,001$) e choque séptico ($p < 0,001$). Nas análises multivariadas as variáveis que apresentaram significância estatística foram tumores hematológicos em recaída, valor de $p=0,007$; TEC <2 segundos, valor de $p=0,02$; TEC >3 segundos), $p < 0,001$ e nível de cálcio ≥ 7 , valor de $p=0,01$. Comparando com nosso estudo em análises univariadas ao contrário de Rondinelli *et al.*, tivemos como fator preditor de gravidade, idade >10 anos. No trabalho de Santolaya *et al.*, publicado em 2008, também uma faixa etária maior teve significância, pacientes maiores de 12 anos. Comparando os resultados de Rondinelli *et al.*, com nossos resultados, a análise univariada que teve significância em comum com o nosso trabalho foi temperatura corporal, a qual em nosso estudo era acima de 40°C . Nos dados de análises univariadas de Rondinelli *et al.*, houve concordância com nossos dados de análises multivariadas, a doença de base estar em

atividade e ter LMA. Rondinelli *et al.*, não analisou apenas pacientes internados em UTIP, como em nossa pesquisa.

Paganini *et al.*, em 2007, em um estudo prospectivo e multicêntrico, avaliaram um escore para identificar o risco de mortalidade em crianças com câncer nos episódios de NF, tendo sido avaliados 1520 episódios em 981 crianças, com uma amostra de derivação final de 714 episódios. Os fatores de risco significativos para mortalidade foram estágio avançado da doença maligna subjacente, comorbidades associadas e bacteremia⁹. Em nosso estudo nas análises univariadas não tivemos significância estatística com focos identificados microbiologicamente e menor sobrevivência mas, nas análises multivariadas tivemos significância estatística com doenças hematológicas em recaída e menor sobrevivência. No estudo retrospectivo de Aljabari *et al.*, publicado em 2019 assim como no nosso e no de Paganini *et al.*, o tipo de neoplasia teve significância estatística com internação na UTIP, com predomínio das doenças oncológicas hematológicas¹⁰.

No estudo de Santolaya *et al.* os fatores de risco para sepse grave foram idade maior ou igual a 12 anos, (Odds ratio: 3,85; Intervalo de Confiança 95% 1,32-3,14), PCR na admissão maior ou igual a 90 mg/L, (Odds ratio: 2,03; Intervalo de confiança 95% 2,41-6,15), interleucina 8 na admissão \geq a 200 pg/mL (Odds ratio: 2,39; Intervalo de Confiança 95% 1,51-3,78), PCR em 24 horas de internação \geq a 100 mg/L, (Odds ratio: 3,06; Intervalo de Confiança 95% 1,94-4,85), interleucina 8 em 24 horas \geq 300 pg/mL (Odds ratio: 3,13; Intervalo de Confiança 95% 1,92-5,08). O estudo não conseguiu explicar a causa de maior incidência de sepse grave em crianças maior ou igual a 12 anos⁴². Em nosso estudo assim como no de Santolaya *et al.*, a hipotensão aparecia com significância estatística nas análises univariadas, mas não estava presente nas análises multivariadas.

Santolaya *et al.*, Publicaram um novo estudo prospectivo em 2013, validando um modelo preditivo de risco de infecção em 24 horas para episódios de NF, com as 3 variáveis do estudo anterior, idade \geq a 12 anos, PCR \geq a 90 mg/L e interleucina 8 \geq a 300 pg/mL na admissão e em 24 horas de internação. Foram analisados 447 episódios de NF com alto risco para infecção, dos quais 76 apresentaram sepse grave (17%). A maioria apresentava neoplasias hematológicas (29% LLA, 22% LMA, 21% leucemias em recaída, 6% Linfomas), versus 22% de tumores sólidos. Foi validado no estudo o modelo preditor para risco de sepse grave⁵⁹. Em nosso estudo na análise univariada como resultado de análise de menor sobrevivência estava o grupo de faixa etária maior que 10 anos assim como nos trabalhos

descritos acima de Santolaya *et al.*, que apresentaram maior incidência de sepse grave em crianças com idade maior ou igual a 12 anos. Quanto aos níveis de PCR ao contrário dos dois estudos de Santolaya *et al.*, não achamos significância estatística e em nosso centro hospitalar até o momento, não fazemos dosagem de interleucinas.

Haeusler *et al.*, em 2013 publicaram estudo de revisão sistemática e meta-análise sobre o valor preditivo de biomarcadores séricos na avaliação de crianças com doenças oncológicas durante episódios de NF. Foram usados três modelos de meta-análise em 37 estudos, com um total de 4689 episódios de NF em crianças, incluindo 13 estudos adicionais com a investigação de 18 biomarcadores em 1670 episódios de NF. Foi pesquisado a habilidade da PCR, da Procalcitonina (PCT) e das interleucinas 6 e 8 predizerem infecções graves. O estudo concluiu que a habilidade dos biomarcadores serem fatores preditores positivos de infecção grave é maior em 24 a 48 horas da internação do que na admissão do paciente e que a PCT tem um valor em discriminar infecções graves melhor do que a PCR. O estudo concluiu que estudos posteriores ainda seriam necessários para avaliação dos biomarcadores em infecções graves durante os episódios de NF³⁸. Em nosso estudo não haviam dosagens de PCT, as quais se estivessem presentes poderiam nos ter dado resultados de fator preditivo. As dosagens de PCR de nosso estudo na admissão, de 24 a 48 horas e após 48 horas não tiveram significância estatística em análises univariadas.

No estudo retrospectivo de Delabarre *et al.*, em 2015 as variáveis preditoras de infecção grave em análises multivariadas foram doenças com risco de neutropenia prolongada com odds ratio ajustado de 2,5 e $p=0,01$, febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ com odds ratio ajustado de 1,9, $p=0,01$, neoplasia hematológica com odds ratio ajustado de 1,9, $p=0,04$ e nível de PCR maior que 90mg/L com odds ratio ajustado de 4,5. O estudo publicou que a taxa de infecções graves estava dentro das taxas descritas na época que variavam de 14% a 52%. Esse estudo excluiu os pacientes que na admissão já eram classificados como sepse grave, neles não seriam necessários variáveis preditoras da gravidade pois já estavam graves²⁷. Assim como nesse estudo, em nosso estudo os resultados as infecções graves ocorreram mais em pacientes com neoplasias hematológicas tendo sido encontrada significância estatística na análise multivariada para os pacientes com neoplasias hematológicas em recaída, os quais apresentaram menor sobrevivência. Em nosso estudo os resultados das análises univariadas não mostraram significância estatística com os valores de PCR e sobrevivência, mas mostraram significância estatística com febre com temperatura maior

que 40°C e menor sobrevivência. No estudo de Delabarre *et al.*, e também em nosso estudo não houve significância estatística nas análises entre valores de neutrófilos menor que 500/mm³ e sobrevivência, valores de monócitos menor que 100/mm³ e sobrevivência e entre valores de plaquetas menor que 20.00/mm³ e sobrevivência.

Das *et al.*, em 2018, em estudo transversal, unicêntrico na Índia, analisaram 414 episódios de NF em 264 crianças. Um total de 43 crianças morreram (10,3%), 8 delas devido à sepse por fungos e 35 devido à sepse bacteriana. Os fatores preditivos de mortalidade em análise univariada incluíram intervalo de quimioterapia ≤ 7 dias, presença de infecção que não fosse do trato respiratório superior, temperatura $>39^{\circ}\text{C}$, PCR elevada $>90\text{mg/litro}$, contagem de neutrófilos $<100/\text{mm}^3$, contagem de plaquetas $<20.000/\text{mm}^3$, nível de hemoglobina $< 7,0 \text{ g/dL}$ e albumina $<2,5 \text{ g/dL}$. Nas análises multivariadas, as variáveis que mantiveram significância estatística foram última quimioterapia ≤ 7 dias, focos infecciosos clínicos outros que não de trato respiratório superior, PCR $>90\text{mg/L}$ e albumina $<2,5 \text{ g/dL}$ ⁶². Em nosso estudo os fatores preditivos de mortalidade publicados por Das *et al.*, não tiveram significância estatística na análise univariada, exceto o valor de albumina $<2,5\text{g/dL}$. O número de análise foi < 140 versus 414 episódios analisados no estudo deles.

No estudo retrospectivo de Aljabari *et al.*, publicado em 2019 na análise univariada os desfechos desfavoráveis ($p<0,05$) foram história de transplante de células hematopoiéticas, sítio de infecção e valor inicial de lactato. Não houve significância estatística com a contagem de neutrófilos e desfechos desfavoráveis. Na análise multivariada apenas ter sido submetido a transplante de células hematopoiéticas e o valor inicial de lactato foi associado ao desfecho desfavorável. Entre as limitações descritas desse estudo retrospectivo há o fato de poder haver tido perda de coleta de dados de pacientes com NF e a mensuração de lactato arterial não ter sido realizada em todos os pacientes¹⁰. Em nosso estudo houve também significância estatística com menor sobrevivência e valor de lactato arterial maior que 5 mmol/L, valor de $p=0,005$ na análise univariada.

Quadro 2- Artigos usados na discussão no item 6.2 e o presente estudo.

Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	RESULTADOS DE FATORES PREDITORES DE INFECÇÕES GRAVES com significância estatística com valor de $p < 0,005$
Rondinelli <i>et al.</i> ,	2006	Retrospectivo, descritivo e analítico, unicêntrico, 283 pacientes pediátricos em 375 episódios NF.	<p>Análises univariadas: idade < 5anos, sexo feminino, LMA, doença de base em atividade, uso de cateter venoso central, contagem de neutrófilos <500/mm³ , de monócitos <100/mm³ e de plaquetas 20.000/mm³, temperatura corporal >38.5°C, intervalo de quimioterapia < 7 dias, presença de mucosite, pneumonia ou outro foco identificado clinicamente.</p> <p>Análises multivariadas: idade < 5 anos, uso de cateter venoso central, hemoglobina < 7g/dL, temperatura corporal > 38. 5°C e foco clínico identificado.</p>
Paganini <i>et al.</i> ,	2007	Prospectivo e multicêntrico, 1520 episódios de NF em 981 crianças.	Os fatores de risco significativos para mortalidade foram estágio avançado da doença maligna subjacente, comorbidades associadas e bacteremia.
Santolaya <i>et al.</i> ,	2008	Prospectivo ,multicêntrico, com 936 episódios de NF em pacientes pediátricos.	<p>Análises univariadas: Fatores de risco para sepse grave foram idade ≥ 12 anos, hipotensão arterial, uréia nitrogenada, glicemia, PCR na admissão maior ou igual a 90 mg/L, interleucina 8 na admissão maior ou igual a 200 pg/mL), PCR em 24 horas de internação \geq a 100 mg/L, interleucina 8 em 24 horas \geq 300 pg/mL.</p> <p>Análises multivariadas: idade ≥ 12 anos, PCR na admissão maior ou igual a 90 mg/L, interleucina 8 na admissão maior ou igual a 200 pg/mL), PCR em 24 horas de internação \geq a 100 mg/L, interleucina 8 em 24 horas \geq 300 pg/mL.</p>

continua na próxima página

Quadro 2 (continuação) - Artigos usados na discussão no item 6.2 e o presente estudo.

Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	RESULTADOS DE FATORES PREDITORES DE INFECÇÕES GRAVES com significância estatística com valor de $p < 0,005$
Haeusler <i>et al.</i> ,	2013	Revisão sistemática e meta-análise, 3 modelos de meta-análise em 37 estudos, com um total de 4689 episódios de NF em crianças.	A procalcitonina tem um valor em discriminar infecções graves melhor do que a PCR.
Delabarre <i>et a.</i> ,	2015	Retrospectivo, 2 centros intensivos, com análise de 372 episódios de NF em pacientes pediátricos.	<p>Análises univariadas: Doenças com risco de neutropenia prolongada, febre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, neoplasia hematológica, taquipnéia, tempo de preenchimento capilar ≥ 3 segundos, mucosite, contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$, monócitos $< 100/\text{mm}^3$, plaquetas $\leq 50.000/\text{mm}^3$, nível de PCR maior que 90mg e nível de procalcitonina $> 0,5$ ng/mL.</p> <p>Análises multivariadas: Doenças com risco de neutropenia prolongada, febre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, neoplasia hematológica e nível de PCR maior que 90mg/L.</p>
Das <i>et al.</i> ,	2018	Transversal, unicêntrico, 414 episódios de NF em 264 crianças.	<p>Análises univariadas: Intervalo quimioterapia ≤ 7 dias, presença de infecção que não fosse do trato respiratório superior, temperatura $> 39^{\circ}\text{C}$, PCR elevada $> 90\text{mg/litro}$, contagem neutrófilos $< 100/\text{mm}^3$, contagem de plaquetas $< 20.000/\text{mm}^3$, nível de hemoglobina $< 7,0$ g/dL e albumina $< 2,5$ g/dL.</p> <p>Análises multivariadas: Intervalo quimioterapia ≤ 7 dias, focos infecciosos clínicos outros que não de trato respiratório superior, PCR $> 90\text{mg/L}$ e albumina $< 2,5$ g/dL.</p>

continua na próxima página

Quadro 2 (continuação) - Artigos usados na discussão no item 6.2 e o presente estudo.

Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	RESULTADOS DE FATORES PREDITORES DE INFECÇÕES GRAVES com significância estatística com valor de $p < 0,005$
Aljabari <i>et al.</i> ,	2019	Retrospectivo, unicêntrico, 1002 pacientes pediátricos com NF.	<p>Análises univariadas: História de transplante de células hematopoiéticas, sítio de infecção e valor inicial de lactato.</p> <p>Análises multivariadas: Transplante de células hematopoiéticas e o valor inicial de lactato.</p>
Presente estudo		Retrospectivo, descritivo e analítico, unicêntrico, 140 episódios de NF.	<p>Análises univariadas: Idade > 10 anos, doenças oncológicas hematológicas em recaída, temperatura axilar > 40°C ($p=0.027$) , relação pressão arterial de oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio < 200, hipotensão arterial sistólica, tempo de preenchimento capilar anormal < 2 segundos ou > 3 segundos, oligúria (pH < 7.35, lactato arterial > 5 mmol/L cálcio sérico menor que 7 mg/dL, magnésio sérico <1,6mg/dL, albumina sérica <1,5 g/dL, uso de ventilação mecânica, uso de norepinefrina contínua, uso de vasopressina contínua), uso de epinefrina contínua e choque séptico .</p> <p>Análises multivariadas: Idade > 10 anos, doenças oncológicas hematológicas em recaída, tempo de preenchimento capilar anormal < 2 segundos ou > 3 segundos e cálcio sérico menor que 7 mg/dL</p>

6.3 Estudos sobre diferenças de evolução em episódios de NF entre neoplasias hematológicas e tumores sólidos

O estudo prospectivo de Delabarre *et al.*, publicado em junho de 2019, realizado em dois centros hospitalares na França, achou diferenças estatísticas quanto à gravidade clínica nos episódios de NF e o tipo de tumor. Nesse estudo foram analisados 1197 episódios de NF e como resultados os pacientes com neoplasias sanguíneas apresentaram infecções mais graves (28%) do que os com tumores sólidos (10%) e a admissão na UTIP foi maior com 2,6% versus 0,2% respectivamente. A taxa de mortalidade global levando-se em conta todos os episódios de NF e não somente os internados na UTIP foi de 0,4% (IC de 95%: 0,2-1,0). Houve 23 episódios de NF que foram internados na UTIP, 5 pacientes morreram, todos portadores de neoplasias hematológicas. O trabalho cita que mais do que o tipo de câncer, o tipo de tratamento quimioterápico utilizado, com quimioterapia mais mieloablativa e levando a um maior tempo de neutropenia nos tumores hematológicos deva ser uma das razões para a maior gravidade clínica neles. O tipo de infecção nesse estudo também mostrou diferença entre os dois tipos de neoplasias, nas doenças oncológicas hematológicas a porta de entrada mais frequente foi o trato oral e o trato respiratório inferior e nos tumores sólidos foi o trato cutâneo ou infecção relacionada a cateter venoso central ⁶³. Assim como no estudo de Delabarre *et al.*, publicado em 2019, também em nosso estudo e nos estudos de Santolaya *et al.*, acima citados foram achadas diferenças clínicas quanto à gravidade nos tumores hematológicos versus tumores sólidos, com maior número de internações em UTIP dos tumores hematológicos e maior incidência de sepse grave e choque séptico nesses. Em nossa análise multivariada os tumores LLA, LMA e LNH eles em recaída, apresentaram menor sobrevivência do que os outros tumores, $p=0,007$.

Quadro 3- Artigos usados na discussão no item 6.3 e o presente estudo.

Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	Resultados
Delabarre <i>et al.</i> ,	2019	Prospectivo, analítico e bicêntrico com 1197 episódios de NF em crianças.	Infecções graves em 28% dos pacientes com tumores hematológicos e em 10% dos pacientes com tumores sólidos; internações em UTIP em 2,6% tumores hematológicos e 0,2% tumores sólidos; óbitos apenas em pacientes com tumores hematológicos.
Presente estudo		Retrospectivo, descritivo e analítico, unicêntrico com 140 episódios de NF.	Todos pacientes internaram na UTIP, 80,8% com tumores hematológicos e 19,2% com tumores sólidos; sepse grave em 37 hematológicos e versus 11 sólidos; choque séptico em 37 hematológicos versus 8 sólidos; óbito em 30 hematológicos versus 6 sólidos.

6.4 Estudos sobre documentação microbiológica nos episódios de NF

Quanto à identificação microbiológica Petrilli *et al.*, em artigo publicado em 1993, um estudo de 145 pacientes menores de 15 anos totalizando 240 episódios de NF. Nesse estudo 121 foram estratificados como de baixo risco de gravidade e 119 como de alto risco. Quanto à documentação microbiológica, bactérias Gram-positivas foram predominantes. *Staphylococcus sp.* foram a causa de 8 dos dez episódios com microrganismos identificados no grupo de baixo risco e de 13 dos 25 no grupo de alto risco. Gram-negativos foram identificados em 2 pacientes do grupo de baixo risco e em 5 do grupo de alto risco. Fungos foram isolados no grupo de alto risco, em 7 episódios. Foram identificados microrganismos em 8 episódios do total de 11 que evoluíram para óbito. Em 1 dos 3 pacientes do grupo de baixo risco que faleceram a hemocultura foi positiva para *Streptococcus pneumoniae*. O grupo de pacientes de baixo risco teve menos microrganismos identificados em culturas e menos episódios de superinfecção⁵. No estudo de Rondinelli *et al.* publicado em 2006, os microrganismos mais identificados foram Gram-negativos (54% das identificações), Gram-

positivos (39%) e fungos (7%). Um total de 15 pacientes morreu de complicações infecciosas, (4%), sendo que incidência de choque séptico e óbito foi maior em pacientes infectados por Gram-negativos tais como *Pseudomonas aeruginosa* (3 casos), *Acinetobacter sp* (2 casos) e *Klebsiella pneumoniae* (2 casos); ou em paciente com *Candida sp* (1 caso). Nenhum agente foi identificado em 7 pacientes que faleceram por complicações infecciosas¹¹. Em nosso estudo quanto à identificação de microrganismos, a maioria foi também de Gram-negativos.

No estudo de Santolaya *et al.*, em 2008 um ou mais microrganismos foram identificados em 35% dos episódios de NF de alto risco. Os principais microrganismos identificados foram *Escherichia coli* em 13 episódios (18%), *Staphylococcus coagulase negativa* 13 (18%), *Pseudomonas aeruginosa* 11 (15%), *Streptococcus do grupo viridans* 8 (11%) e fungos 7 (10%)⁴². No estudo de Santolaya *et al.*, publicado em 2013, os principais microrganismos identificados nos episódios de sepse grave foram *Escherichia coli* em 21 episódios (37%), *Pseudomonas sp* em 6 episódios (11%), *Enterococcus sp* em 4 episódios (7%) e *Staphylococcus coagulase negativa* em 4 episódios⁵⁹. Em nosso estudo os microrganismos mais identificados em hemoculturas foram *Escherichia coli* (14,5% nos primeiros episódios de NF), *Klebsiella pneumoniae* (14,5% nos primeiros episódios de NF), *Pseudomonas aeruginosa* (4,8% nos primeiros episódios de NF), *Staphylococcus epidermidis* (6,4% nos primeiros episódios de NF) e *Streptococcus do grupo viridans* (6,4% nos primeiros episódios de NF).

Maldonado *et al.*, publicaram em 2018 um estudo prospectivo, multicêntrico, no Chile, com dados coletados de julho de 2012 a dezembro de 2015 sobre a prevalência dos microrganismos identificados em hemoculturas de crianças com NF. Esse estudo teve como objetivo atualizar a etiologia e o perfil de resistência de microrganismos identificados em hemoculturas de crianças com doenças oncológicas com episódios de NF de alto risco. Foram considerados episódios de NF de alto risco a presença de um ou mais dos seguintes fatores: Leucemia em recaída, Leucemia não linfoblástica, Linfoma não Hodgkin, Neuroblastoma estadio IV, PCR >90mg/L, ou a somatória de plaquetas em níveis <50.000/mm³ e quimioterapia recebida ≤7 dias em relação ao início da febre. Foram analisados dados de 501 crianças com 945 episódios de NF, dos quais 692 (73,2%) foram classificados como NF de alto risco. Desses 692 casos, 185 cursaram com hemoculturas positivas (26,7%). Em 165 episódios foi identificado apenas um microrganismo e nos 20 restantes (10,8%), 2 ou 3 microrganismos, somando no total 206 microrganismos isolados,

sendo 96 Bacilos Gram-negativos (46,6%), 93 Cocos Gram-positivos (45,1%), 13 fungos (6,3%), 3 Cocos Gram-negativos (1,5%) e 1 Bacilo Gram-positivo (0,5%). Os microrganismos mais frequentes foram *Escherichia coli* (22,8%), *Staphylococcus coagulase negativa* (18%), *Klebsiella sp* (16,5%), *Streptococcus grupo viridans* (13,6%) e *Staphylococcus aureus* (8,7%). A *Pseudomonas aeruginosa* teve uma frequência de 2,9%. Os fungos isolados foram *Candida sp* em 9 casos, *Sarocladium killense* em 3 casos e *Fusarium sp* em 1 caso. Nesse estudo o perfil de resistência a antimicrobianos foi o seguinte: Bacilos Gram-negativos, *Escherichia coli* e *Klebsiella sp* 4,2 e 67,6% de resistência à cefalosporinas de terceira geração (cefotaxima e ceftriaxona) respectivamente; 10,6 e 40,6% de resistência à fluoroquinolonas (ciprofloxacina) e 2,1 e 26,5% respectivamente de resistência a aminoglicosídeos (amicacina). Em Cocos Gram-positivos: *Staphylococcus coagulase negativa* e *Staphylococcus aureus* 86,4 e 22,2% de resistência à oxacilina, *Streptococcus grupo viridans* 71% de resistência à penicilina e *Enterococcus sp* 66,6% de resistência à vancomicina. Esse estudo cita a importância de manter a vigilância epidemiológica ativa dos microrganismos prevalentes e seu perfil de susceptibilidade em pacientes imunossuprimidos⁴⁶.

Delabarre *et al.*, publicaram em 2019 um estudo sobre diferenças estatísticas quanto à gravidade clínica nos episódios de NF e o tipo de tumor, a diferença quanto aos microrganismos encontrados, 57 Cocos Gram-positivos nas neoplasias hematológicas versus 15 nos tumores sólidos; 95 Bacilos Gram-negativos nos hematológicos versus 15 nos sólidos; 10 infecções por fungos nos hematológicos versus 1 nos sólidos⁶³.

No estudo retrospectivo de Aljabari *et al.*, publicado em 2019 o microrganismo causador das infecções foi isolado em 60% dos casos, sendo a maioria bactérias. Em 50 episódios foram identificadas bactérias, 28 Gram-negativas e 22 Gram-positivas. Em 5 episódios foram identificados fungos e em 4 vírus; em 40 episódios nenhum agente foi identificado. No grupo de pacientes em que foram identificadas bactérias, não houve significância estatística em mortalidade e o tipo de classificação das bactérias em Gram-positivas ou Gram-negativas ($p=0,57$)¹⁰. Em nosso estudo nas análises univariadas também não houve significância estatística de sobrevivência entre infecções por microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos.

Em nosso estudo os microrganismos mais identificados em hemoculturas foram *Escherichia coli* (14,5% nos primeiros episódios de NF), *Klebsiella pneumoniae* (14,5% nos primeiros episódios de NF), *Pseudomonas aeruginosa* (4,8% nos primeiros episódios de NF),

Staphylococcus epidermidis (6,4% nos primeiros episódios de NF) e *Streptococcus do grupo viridans* (6,4% nos primeiros episódios de NF). Quanto à resistência dos microrganismos bacterianos identificados em nosso estudo nos primeiros episódios de NF, tivemos a identificação de cinco pacientes com *Escherichia coli* ESBL positiva (55,5%) e quatro com ESBL negativa (44,5%); cinco pacientes com *Klebsiella pneumoniae* ESBL positiva (55,5%) e quatro com ESBL negativa (44,5%); um paciente com *Pseudomonas aeruginosa* sensível à cefepima e um resistente; dois pacientes com *Acinetobacter sp* sensíveis à cefepima e um resistente; dois pacientes com *Acinetobacter sp* sensíveis à cefepima e dois resistentes; oito pacientes com *Streptococcus sp* sensíveis à ceftriaxona e nenhum resistente; um paciente com *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina e dois resistentes (66,6% de resistência). Identificamos nos novos episódios de NF em um paciente, *Escherichia coli* ESBL positiva; em dois pacientes *Klebsiella pneumoniae* positiva; em um paciente, *Acinetobacter sp* sensível à cefepima e um resistente; em um paciente *Enterobacter sp* resistente à cefepima; em um paciente *Streptococcus sp* resistente à ceftriaxona e em um paciente *Rhizobium radiobacter* sensível à cefepima. Fizemos análises univariadas em relação à sobrevivência com infecções por microrganismos Gram-positivos e microrganismos Gram-negativos e não houve significância estatística. Ainda em nossos dados, os pacientes apresentaram em média neutropenia após 6 dias de quimioterapia e não houve significância estatística ao contrário do estudo de Maldonado *et al.*, entre neutropenia em menos de 7 dias após quimioterapia e menor sobrevivência.

Quadro 4- Artigos usados na discussão no item 6.4 e o presente estudo.

Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	Resultados
Petrilli	1993	Prospectivo em 145 pacientes menores de 15 anos com NF em 240 episódios de NF.	Bactérias Gram positivas foram predominantes. <i>Staphylococcus sp.</i> foram a causa de 8 dos dez episódios com microrganismos identificados no grupo de baixo risco e de 13 dos 25 no grupo de alto risco. Gram- negativos foram identificados em 2 pacientes do grupo de baixo risco e em 5 do grupo de alto risco. Fungos foram isolados no grupo de alto risco, em 7 episódios; Foi identificado microrganismo em 8 episódios do total de 11 que evoluíram para óbito.
Rondinelli <i>et al.</i> ,	2006	Retrospectivo, descritivo e analítico, unicêntrico, 283 pacientes em 375 episódios NF.	Microrganismos mais identificados foram Gram negativos (54%), Gram positivos (39%) e fungos (7%); Sepses graves 13% e Choque séptico 10% pacientes; Um total de 15 pacientes morreram de complicações infecciosas, (4%) ,sendo que incidência de choque séptico e óbito foi maior em pacientes infectados por Gram-negativos tais como <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3casos), <i>Acinetobacter sp</i> (2casos) e <i>Klebsiella pneumoniae</i> (2 casos) ; ou em paciente com <i>Candida sp</i> (1 caso). Nenhum agente foi identificado em 7 pacientes que faleceram por complicações infecciosas.
Santolaya <i>et al.</i>	2008	Prospectivo, multicêntrico com 936 episódios de NF em pacientes pediátricos; 566 episódios de NF de alto risco ;	Um ou mais microrganismos foram identificados em 35% dos episódios de NF de alto risco; Principais microrganismos identificados foram <i>Escherichia coli</i> em 13 episódios (18%), <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> 13 (18%), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 11 (15%), <i>Streptococcus do grupo viridans</i> 8 (11%) e fungos 7 (10%); Em 151 episódios de NF de alto risco houve sepses graves (25%).

continua na próxima página

Quadro 4 (continuação)- Artigos usados na discussão no item 6.4 e o presente estudo.

Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	Resultados
Santolaya <i>et al.</i> ,	2013	Prospectivo, multicêntrico com 447 episódios de alto risco de NF.	Principais microrganismos identificados foram <i>Escherichia coli</i> em 21 episódios (37%), <i>Pseudomonas sp</i> em 6 episódios (11%), <i>Enterococcus sp</i> em 4 episódios (7%) e <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> em 4 episódios; Sepses graves ocorreram em 76 episódios (17%).
Maldonado <i>et al.</i> ,	2018	Prospectivo, multicêntrico, 501 crianças com 945 episódios de NF, 692 episódios classificados como NF de alto risco ;	185 dos 692 episódios de alto risco cursaram com hemoculturas positivas (26,7%). Em 165 episódios foi identificado apenas um microrganismo e nos 20 restantes (10,8%), 2 ou 3 microrganismos, somando no total 206 microrganismos isolados: 96 Bacilos Gram negativos (46,6%), 93 cocos Gram-positivos (45,1%), 13 fungos (6,3%), 3 Cocos Gram-negativos(1,5%) e 1 Bacilo gram positivo (0,5%). Os microrganismos mais frequentes foram <i>Escherichia coli</i> (22,8%), <i>Staphylococcus coagulase negativa</i> (18%), <i>Klebsiella sp</i> (16,5%), <i>Streptococcus grupo viridans</i> (13,6%) e <i>Staphylococcus aureus</i> (8,7%). A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> teve uma frequência de 2,9%. Os fungos isolados foram <i>Candida sp</i> em 9 casos, <i>Sarocladium killense</i> em 3 casos e <i>Fusarium sp</i> em 1 caso.
Delabarre <i>et al.</i> ,	2019	Prospectivo, analítico e bicêntrico com 1197 episódios de NF em crianças.	Identificados 57 cocos Gram-positivos nas neoplasias hematológicas versus 15 nos tumores sólidos; 95 bacilos Gram-negativos nos hematológicos versus 15 nos sólidos; 10 infecções por fungos nos hematológicos versus 1 nos sólidos.

continua na próxima página

Quadro 4 (continuação) - Artigos usados na discussão no item 6.4 e o presente estudo.

Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	Resultados
Aljabari <i>et al.</i> ,	2019	Retrospectivo, unicêntrico, 1002 pacientes pediátricos com NF.	Microorganismo causador das infecções foi isolado em 60% dos casos, sendo a maioria bactérias.
Presente estudo		Retrospectivo, descritivo e analítico, unicêntrico.	Os microgarnismos mais identificados em hemoculturas foram: <i>Escherichia coli</i> (14. 5% nos primeiros episódios de NF), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (14. 5% nos primeiros episódios de NF) , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4.8% nos primeiros episódios de NF), <i>Sthaphilococcus pidermidis</i> (6.4% nos primeiros episódios de NF) e <i>Streptococcus do grupo viridans</i> (6.4% nos primeiros episódios de NF).

6.5 Estudos sobre taxas de mortalidade nos episódios de NF

Quanto às taxas de mortalidade em episódios de NF, Petrilli *et al.*, no artigo publicado em 1993, descreveram uma taxa de mortalidade global de 7,58%. A mortalidade no grupo estratificado de alto risco foi de 9,87% *versus* 4,68% no grupo de baixo risco. Entre os 8 pacientes do grupo de alto risco que faleceram, 6 pacientes apresentavam leucemias agudas, dos quais 5 estavam em recaída. Os outros 2 óbitos foram em pacientes com LNH em indução de quimioterapia. No grupo de baixo risco, 3 pacientes faleceram, 1 por osteossarcoma em recaída, 1 com meduloblastoma e 1 com fibrossarcoma⁵. Esse estudo ao contrário do nosso traz pacientes de baixo e alto risco e mesmo com essa diferenciação, a taxa de mortalidade do grupo de alto risco é inferior ao nosso. Assim como no estudo de Petrilli *et al.*, em nosso também a maioria dos pacientes tinha leucemias agudas e a mortalidade também foi maior em pacientes com doenças hematológicas e com recaída da doença. Em nosso estudo a taxa de mortalidade, levando-se em conta os 140 episódios de NF, foi de 25,7%.

O estudo retrospectivo, de grupo controle de Pound *et al.*, publicado em 2008 descreveu taxa de mortalidade de 15,9% no grupo com doença oncológica e 11,6% no grupo controle ($p=0,607$). A ocorrência de disfunção de órgãos foi maior no grupo oncológico ($p=0,005$). O trabalho concluiu não haver diferença significativa estatística na sobrevivência dos dois grupos. Não houve também diferença estatística na sobrevivência, analisando-se a idade e o gênero dos pacientes. O trabalho concluiu que a mortalidade dos pacientes oncológicos na UTIP tem diminuído devido ao tratamento de suporte adequado com fluidos, drogas vasoativas e ventilação mecânica. A taxa de sobrevivência do grupo oncológico foi de 84,1%⁹¹. Em nosso estudo a taxa de sobrevivência foi inferior, de 74,3%.

No estudo de Santolaya *et al.*, em 2008, 12 pacientes com sepse grave morreram, com uma taxa de mortalidade de 10%⁴². No estudo de Santolaya *et al.*, publicado em 2013, 10 pacientes morreram, com taxa de mortalidade de 13,1%. Uma limitação desse estudo em comparação à publicação do mesmo grupo de autores no estudo anterior é que no último a taxa de sepse grave foi menor 17% comparado à publicação de 2008, 25%, o que limita o poder estatístico de comparação⁵⁹.

No estudo prospectivo de Delabarre *et al.*, publicado em junho de 2019 no qual foram analisados 1197 episódios de NF, houve 267 episódios de NF com taxa de mortalidade global levando-se em conta todos os episódios de NF e não somente os internados na UTIP,

de 0,4%, mas levando-se em conta os 23 óbitos do total de internações na UTIP, a taxa de mortalidade foi de 8,6% e todos os óbitos foram em pacientes com neoplasias hematológicas⁶³. O número de episódios nesse estudo é bem maior que o nosso e traz uma taxa de mortalidade bem menor, 8,6% *versus* 25,7% do nosso estudo. O estudo de Delabarre *et al.* com um n bem maior, traz uma taxa de mortalidade que pode nos direcionar como meta a ser alcançada em nosso centro hospitalar.

No estudo retrospectivo de Aljabari *et al.*, publicado em 2019 a taxa de mortalidade foi de 23%. Do total de internações na UTIP, 9 episódios necessitaram de terapia de substituição renal e desses 5 pacientes morreram ¹⁰. Retornando ao nosso estudo, nossa taxa de mortalidade em pacientes menores de 18 anos com doenças oncológicas com episódios de NF que se complicaram com sepse grave e choque séptico foi de 25,7%. Tanto nossa taxa de mortalidade como a taxa do estudo de Aljabari *et al.*, são altas, embora menores que a taxa de mortalidade em pacientes pediátricos oncológicos do estudo “*The Sepsis Prevalence, Outcomes and Therapies Study*”, SPROUT, importante estudo transversal, multicêntrico, sobre incidência de sepse grave e taxa de mortalidade, realizado em 128 unidades de terapia intensiva pediátricas (UTIPs), em 26 países, de epidemiologia global com dados sobre a prevalência de sepse grave, seus desfechos e terapias. Esse estudo publicado por Weiss *et al.*, em 2015, foi realizado com a coleta de dados de pacientes pediátricos com vários tipos de doenças e não somente doenças oncológicas, internados em UTIPs, menores de 18 anos e descreve uma prevalência alta de sepse grave, de 8,2%. Os sítios mais comuns de infecção foram o trato respiratório (40%) e infecção de corrente sanguínea (19%). A mortalidade nas UTIPs foi de 24% e não houve variação por idade. A mortalidade foi maior em pacientes com transplante de órgãos sólidos e transplante de células hematopoiéticas (48,2%), neoplasias (41,3%), doença renal (38,2%) e imunodeficiências e doenças hematológicas (37,7%). O número total de pacientes com sepse grave foi de 569 sendo que desses, o número total de pacientes com doenças oncológicas foi de 80. A mortalidade variou de acordo com as regiões geográficas: 21% na América do Norte, 29% na Europa, 32% na Austrália e Nova Zelândia, 40% na Ásia, 11% na América do Sul e 40% na África. Não foi possível concluir se a mortalidade foi devido à sepse grave ou devido à comorbidades subjacentes dos pacientes. Aproximadamente um terço dos pacientes admitidos nas UTIPs vieram de enfermarias e a maioria das Unidades de Pronto Atendimento Pediátrico. Nesse estudo, 314 pacientes usaram medicamentos vasoativos, 134 usaram epinefrina (ou adrenalina), 133 norepinefrina

(ou noradrenalina), 31 vasopressina, 20 dobutamina, 102 dopamina e 95 milrinone. Um total de 421 pacientes foram submetidos à ventilação mecânica, 81 à terapia de substituição renal e 30 à circulação extracorpórea. O estudo SPROUT concluiu que a prevalência de sepse grave é alta e constitui um problema de saúde mundial, com alta morbidade e mortalidade²³. Nosso estudo traz ,corroborando com o dito por Weiss *et al.*, uma taxa alta de mortalidade nos pacientes oncológicos pediátricos de 25,7%, embora menor que a taxa desse grupo de pacientes no estudo SPROUT que foi de 41,3%.

Quadro 5- Artigos usados na discussão no item 6.5 e o presente estudo.

Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	Resultados
Petrilli <i>et al.</i> ,	1993	Prospectivo em 145 pacientes menores de 15 anos com NF em 240 episódios de NF.	Taxa de mortalidade global de 7,58%. Mortalidade no grupo estratificado de alto risco foi de 9,87% <i>versus</i> 4,68% no grupo de baixo risco.
Pound <i>et al.</i> ,	2008	Retrospectivo e grupo controle.	Taxa de mortalidade de 15,9% no grupo com doença oncológica e 11,6% no grupo controle.
Santolaya <i>et al.</i> ,	2008	Prospectivo, multicêntrico, com 936 episódios de NF.	Taxa de mortalidade de 10%.
Santolaya <i>et al.</i> ,	2013	Prospectivo, multicêntrico, com 447 episódios de alto risco de NF.	Taxa de mortalidade de 13.1%.
Weiss <i>et al.</i> ,	2015	Estudo “SPROUT”, transversal, multicêntrico, sobre incidência de sepse grave e taxa de mortalidade, realizado em 128 UTIPs, em 26 países.	A taxa de mortalidade foi maior em pacientes com transplante de órgãos sólidos e transplante de células hematopoiéticas (48,2%), neoplasias (41,3%) , doença renal (38,2%) e imunodeficiências e doenças hematológicas (37,7%).
Delabarre <i>et al.</i> ,	2019	Prospectivo, analítico e bicêntrico com 1197 episódios de NF em crianças.	Taxa de mortalidade foi de 8,6% nos pacientes internados em UTIP.

6.6 Limitações e aspectos positivos do presente estudo

Entre as limitações do presente estudo temos as inerentes a estudos retrospectivos, unicêntricos, nossos dados foram coletados em uma UTIP de 6 leitos, com um número de episódios de NF total de 140. Temos também como limitação o fato de que não coletamos os dados dos tipos de tratamento quimioterápico que os pacientes utilizaram. Em nosso centro também, até o momento não fazemos a dosagem de biomarcadores inflamatórios como as interleucinas e procalcitonina, os quais podem ser preditores de infecções graves nos pacientes com episódios de NF e poderiam ter nos auxiliado nas análises estatísticas de sobrevivência.

Entre aspectos positivos, este estudo traz nas análises univariadas significância estatística entre hipoxemia, através da relação $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg, hipotensão, oligúria e alterações na análise do tempo de preenchimento capilar (TEC). Nas análises multivariadas o TEC anormal persistiu com significância estatística e apenas um dos trabalhos analisados descrevia essa variável clínica. O TEC mostrou-se bem significativa em nosso estudo e deve fazer parte da avaliação clínica como preditor de gravidade. Quanto às análises laboratoriais nosso estudo traz a hipomagnesemia, a hipocalcemia e a hipoalbuminemia nas análises univariadas, persistindo no presente estudo com significância estatística a hipocalcemia em nas análises multivariadas. O cálcio tem papel importante na contratilidade cardíaca e crianças com choque séptico com frequência têm débito cardíaco baixo, assim sua análise é importante.

Nosso estudo assim como os demais citados, traz a importância de se estratificar o risco, de saber quais são os fatores preditivos de gravidade, com maior risco de mortalidade nos episódios de NF. Saber qual o tipo de neoplasia e se a mesma está em recaída, pois essa análise influencia na gravidade; saber que a avaliação clínica pelo exame físico é importante e incluir nessa avaliação a análise do TEC, importante variável clínica e ao que nos consta nosso estudo é o segundo que mostra o TEC com impacto na sobrevida nos episódios de NF; bem como saber avaliar os valores dos exames complementares hematológicos e bioquímicos, incluindo o valor de cálcio sérico. A análise de biomarcadores como lactato arterial, interleucinas e procalcitonina também tem lugar neste contexto de análise, e pesquisas neste campo têm sido publicadas.

7 CONCLUSÃO

Em nossa UTIP a maioria dos pacientes internados com episódios de NF apresentava leucemias agudas (LLA e LMA). A média de idade dos pacientes foi de 8,5 anos, 59,2% do sexo masculino e 55% de raça branca. Os microrganismos mais identificados em culturas foram bactérias Gram-negativas, principalmente *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*.

Em análises univariadas houve significância entre menor sobrevivência com: crianças maiores de 10 anos; relação pressão arterial de oxigênio (O₂) sobre fração inspirada de O₂; hipotensão; Tempo de enchimento capilar alterado; oligúria; necessidade de ventilação mecânica; acidemia com pH<7,35; lactato arterial >5,0 mmol/L; temperatura axilar >40°C; cálcio sérico <7,0 mg/dL; magnésio sérico <1,6mg/dL; uso de norepinefrina; uso de vasopressina; uso de epinefrina; presença de sepse grave e de choque séptico .

Em análises multivariadas, as variáveis que mostraram que houve menor sobrevida foram os tumores hematológicos em recaída, o tempo de enchimento capilar normal versus o menor que 2 segundos, bem como o tempo de enchimento capilar maior que 3 segundos e a variável laboratorial valor de cálcio sérico <7mg/dL.

As complicações infecciosas graves foram frequentes, dos 140 episódios de NF na UTI Pediátrica, houve 58 episódios de sepse grave (38,57%) e 56 episódios de choque séptico (37,85%), com significância estatística entre choque séptico e mortalidade sendo que 36 pacientes faleceram, com uma taxa de mortalidade de 25,7%.

REFERÊNCIAS

1. *Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil*. [Internet] Rio de Janeiro: INCA; 2018 [cited 26 nov]; Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa/2018>.
2. *Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: Informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade*. [Internet] Rio de Janeiro: INCA; 2016 [cited 26 nov]; Available from: www1.inca.gov.br/wcm/incidencia/2017/.
3. Bodey GP, Buckley M, SATHE Y, Freireich EJ. *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. **Annals of internal medicine**. 1966;64(2):328-40.
4. Bodey GP. *Fever and neutropenia: the early years*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 2009;63(suppl_1):i3-i13.
5. Petrilli AS, Melaragno R, Barros KV, Silva AA, Kusano E, Ribeiro RC, et al. *Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease*. **Pediatr Infect Dis J**. 1993;12(11):916-21.
6. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*: **Lippincott Williams & Wilkins**; 2015.
7. Prusakowski MK, Cannone D. *Pediatric Oncologic Emergencies*. **Hematol Oncol Clin North Am**. 2017;31(6):959-80.
8. te Poele EM, Tissing WJ, Kamps WA, de Bont ES. *Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn?* **Crit Rev Oncol Hematol**. 2009;72(1):45-55.

9. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Ruiz Guinazu J, Ensinck G, et al. *A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer.* **Cancer.** 2007;109(12):2572-9.
10. Aljabari S, Balch A, Larsen GY, Fluchel M, Workman JK. *Severe Sepsis-Associated Morbidity and Mortality among Critically Ill Children with Cancer.* **J Pediatr Intensive Care.** 2019;8(3):122-9.
11. Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B. *A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia.* **J Pediatr Hematol Oncol.** 2006;28(10):665-70.
12. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. *A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation.* **Clin Infect Dis.** 2007;45(10):1296-304.
13. Petrilli AS, Cypriano M, Dantas LS, Lee LM, Vercillo Luisi MF, Torres BSKV, et al. *Evaluation of ticarcillin/clavulanic acid versus ceftriaxone plus amikacin for fever and neutropenia in pediatric patients with leukemia and lymphoma.* **Braz J Infect Dis.** 2003;7(2):111-20.
14. Petrilli AS, Melaragno R, Bianchi A, Kusano E, Barros KV, Silva AA. *[Fever and neutropenia in children with cancer: a new therapeutic proposal].* **AMB Rev Assoc Med Bras.** 1991;37(4):173-80.
15. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. *Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia.* **J Clin Oncol.** 1996;14(3):919-24.
16. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofre J, Enriquez N, O'Ryan M, et al. *Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever.* **J Clin Oncol.** 2001;19(14):3415-21.

17. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Mosso C, O'ryan M, et al. *Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode.* **The Pediatric infectious disease journal.** 2007;26(9):794-8.
18. Balázs G, Szima S, Elek N, Dahlem P. *Pediatric Sepsis: Clinical Considerations.* **Journal of Child Science.** 2017;1(01):e60-e75.
19. Mendez D, Lapus R. *Sepsis in Children.* **Journal of Emergency Medicine, Trauma and Surgical Care.** 2015;2(2):10-9.
20. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A, et al. *Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine.* **Critical care medicine.** 2009;37(2):666.
21. Gonin ML. *Atualidades na sepse e choque séptico pediátrico.* **Revista de pediatria SOPERJ.** 2012;13(2):77-89.
22. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. *American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock.* **Crit Care Med.** 2017;45(6):1061-93.
23. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. *Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study.* **Am J Respir Crit Care Med.** 2015;191(10):1147-57.
24. de Souza DC, Shieh HH, Barreira ER, Ventura AM, Bousso A, Troster EJ. *Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America.* **Pediatr Crit Care Med.** 2016;17(8):727-34.
25. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. *The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review.* **The Lancet Respiratory Medicine.** 2018;6(3):223-30.

26. Meidani M, Khorvash F, Abolghasemi H, Jamali B. *Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia. South Asian J Cancer*. 2013;2(4):216-9.
27. Delebarre M, Garnier N, Macher E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, et al. *Which Variables Are Useful for Predicting Severe Infection in Children With Febrile Neutropenia? J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(8):e468-74.
28. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. *International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
29. Kohn Loncarica G, Fustinana A, Jabornisky R. *[Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part two)]. Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):e24-e33.
30. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
31. Bai Z, Zhu X, Li M, Hua J, Li Y, Pan J, et al. *Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission. BMC Pediatr*. 2014;14:83.
32. Jat KR, Jhamb U, Gupta VK. *Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. Indian J Crit Care Med*. 2011;15(2):102-7.
33. Mian A, Becton D, Saylor R, James L, Tang X, Bhutta A, et al. *Biomarkers for risk stratification of febrile neutropenia among children with malignancy: a pilot study. Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):238-45.

34. Schmidt N, Palma J, King A, Santolaya ME. *Proteína C reactiva y procalcitonina como marcadores de infección bacteriana en niños con neutropenia febril posterior a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos*. **Revista médica de Chile**. 2007;135(8):982-9.
35. Sandri MT, Passerini R, Leon ME, Peccatori FA, Zorzino L, Salvatici M, et al. *Procalcitonin as a useful marker of infection in hemato-oncological patients with fever*. **Anticancer Res**. 2008;28(5b):3061-5.
36. Carnino L, Betteto S, Loiacono M, Chiappella A, Giacobino A, Ciuffreda L, et al. *Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia*. **J Cancer Res Clin Oncol**. 2010;136(4):611-5.
37. van der Galien HT, Loeffen EAH, Miedema KGE, Tissing WJE. *Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia*. **Support Care Cancer**. 2018;26(11):3819-26.
38. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. *An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer*. **Pediatr Infect Dis J**. 2013;32(10):e390-6.
39. Daef EA, Elsherbiny NM, Agban MN, Riad KF, Mohammed LF. *Bloodstream Infections in Febrile Neutropenic Pediatric Cancer Patients: Microbiological and Sepsis Biomarkers Insight*. **Egypt J Immunol**. 2018;25(2):21-34.
40. Semeraro M, Thomee C, Rolland E, Le Deley MC, Rosselini D, Troalen F, et al. *A predictor of unfavourable outcome in neutropenic paediatric patients presenting with fever of unknown origin*. **Pediatr Blood Cancer**. 2010;54(2):284-90.
41. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee MT, et al. *Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis*. **Support Care Cancer**. 2015;23(10):2863-72.

42. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, et al. *Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial.* **Pediatr Infect Dis J.** 2008;27(6):538-43.
43. Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene I. *The diagnostic value of interleukin-6 and interleukin-8 for early prediction of bacteremia and sepsis in children with febrile neutropenia and cancer.* **J Pediatr Hematol Oncol.** 2012;34(2):122-7.
44. de Araujo OR, Salomao R, Brunialti MKC, da Silva DCB, Senerchia AA, de Moraes Costa Carlesse FA, et al. *Cytokine Kinetics in Febrile Neutropenic Children: Insights on the Usefulness as Sepsis Biomarkers, Influence of Filgrastim, and Behavior of the IL-23/IL-17 Pathway.* **Mediators Inflamm.** 2017;2017:8291316.
45. Jeddi R, Achour M, Amor RB, Aissaoui L, Bouteraa W, Kacem K, et al. *Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes.* **Hematology.** 2010;15(1):28-32.
46. Maldonado ME, Acuna M, Alvarez AM, Aviles CL, de la Maza V, Salgado C, et al. *[Microorganisms isolated from blood cultures in children with cancer and high-risk febrile neutropenia from five hospitals in Santiago, Chile, 2012-2015].* **Rev Chilena Infectol.** 2018;35(2):140-6.
47. Zhang Q, Smith JC, Zhu Q, Guo Z, MacDonald NE. *A five-year review of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in children hospitalized at a single center in southern China.* **Int J Infect Dis.** 2012;16(8):e628-32.
48. Das A, Trehan A, Oberoi S, Bansal D. *Validation of risk stratification for children with febrile neutropenia in a pediatric oncology unit in India.* **Pediatr Blood Cancer.** 2017;64(6).

49. Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A, Dubos F. *Risk-stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology-oncology patients: Results of a French nationwide survey.* **Pediatr Blood Cancer.** 2016;63(12):2167-72.
50. Phillips RS, Bhuller K, Sung L, Ammann RA, Tissing WJ, Lehrnbecher T, et al. *Risk stratification in febrile neutropenic episodes in adolescent/young adult patients with cancer.* **Eur J Cancer.** 2016;64:101-6.
51. Phillips RS, Sung L, Ammann RA, Riley RD, Castagnola E, Haeusler GM, et al. *Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis.* **Br J Cancer.** 2016;114(6):623-30.
52. Phillips RS, Sutton AJ, Riley RD, Chisholm JC, Picton SV, Stewart LA. *Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer (IPD protocol).* **Syst Rev.** 2012;1:8.
53. Ojha RP, Asdahl PH, Steyerberg EW, Schroeder H. *Predicting bacterial infections among pediatric cancer patients with febrile neutropenia: External validation of the PICNICC model.* **Pediatr Blood Cancer.** 2018;65(4).
54. Jeddi R, Ghedira H, Ben Amor R, Turki A, Kacem K, Ben Abdennebi Y, et al. *Risk factors of septic shock in patients with hematologic malignancies and Pseudomonas infections.* **Hematology.** 2011;16(3):160-5.
55. Santolaya ME. *Supportive care in children.* **Curr Opin Oncol.** 2010;22(4):323-9.
56. Segulja S, Ruzic A, Dujmic D, Bazdaric K, Roganovic J. *Simple predictors of the re-occurrence of severe febrile neutropenia episode: a single-center retrospective cohort study in pediatric patients with malignant diseases.* **Croat Med J.** 2019;60(1):20-5.
57. Lanziotti VS, Pova P, Soares M, Silva JR, Barbosa AP, Salluh JI. *Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review.* **Rev Bras Ter Intensiva.** 2016;28(4):472-82.

58. Kebudi R, Kizilocak H. *Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment*. **Curr Pediatr Rev**. 2018;14(3):204-9.
59. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, et al. *Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia*. **Pediatr Infect Dis J**. 2013;32(12):1318-23.
60. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, et al. *Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia*. **Pediatr Infect Dis J**. 2010;29(1):53-9.
61. Haeusler GM, Thursky KA, Mechinaud F, Babl FE, De Abreu Lourenco R, Slavin MA, et al. *Predicting Infectious Complications in Children with Cancer: an external validation study*. **Br J Cancer**. 2017;117(2):171-8.
62. Das A, Trehan A, Bansal D. *Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia*. **Indian Pediatr**. 2018;55(10):859-64.
63. Delebarre M, Dessein R, Lagree M, Mazingue F, Sudour-Bonnange H, Martinot A, et al. *Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor*. **J Infect**. 2019.
64. Rivera-Salgado D, Valverde-Munoz K, Avila-Aguero ML. *[Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room]*. **Rev Chilena Infectol**. 2018;35(1):62-71.
65. Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, et al. *Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF)*. **Ann Intensive Care**. 2016;6(1):90.

66. Spencer S, Nypaver M, Hebert K, Benner C, Stanley R, Cohen D, et al. *Successful emergency department interventions that reduce time to antibiotics in febrile pediatric cancer patients.* **BMJ Qual Improv Rep.** 2017;6(1).
67. Cohen C, King A, Lin CP, Friedman GK, Monroe K, Kutny M. *Protocol for Reducing Time to Antibiotics in Pediatric Patients Presenting to an Emergency Department With Fever and Neutropenia: Efficacy and Barriers.* **Pediatr Emerg Care.** 2016;32(11):739-45.
68. De la Maza V, Simian D, Castro M, Torres JP, Lucero Y, Sepulveda F, et al. *Administration Time for the First Dose of Antimicrobials in Episodes of Fever and Neutropenia in Children With Cancer.* **Pediatr Infect Dis J.** 2015;34(10):1069-73.
69. Yoshida H, Leger KJ, Xu M, Migita RT, Rutledge JC, Pollard JA, et al. *Improving Time to Antibiotics for Pediatric Oncology Patients With Suspected Infections: An Emergency Department-Based Quality Improvement Intervention.* **Pediatr Emerg Care.** 2018;34(1):47-52.
70. Yadav SP, Rastogi N, Kharya G, Misra R, Ramzan M, Katewa S, et al. *Barriers to cure for children with cancer in India and strategies to improve outcomes: a report by the Indian Pediatric Hematology Oncology Group.* **Pediatr Hematol Oncol.** 2014;31(3):217-24.
71. ten Berg S, Loeffen EA, van de Wetering MD, Martens DH, van Ede CM, Kremer LC, et al. *Development of pediatric oncology supportive care indicators: Evaluation of febrile neutropenia care in the north of the Netherlands.* **Pediatric blood & cancer.** 2018:e27504.
72. Pakakasama S, Surayuthprecha K, Pandee U, Anurathapan U, Maleewan V, Udomsubpayakul U, et al. *Clinical practice guidelines for children with cancer presenting with fever to the emergency room.* **Pediatr Int.** 2011;53(6):902-5.
73. Mendes AV, Sapolnik R, Mendonca N. *New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients.* **J Pediatr (Rio J).** 2007;83(2 Suppl):S54-63.

74. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. *Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update*. **J Clin Oncol**. 2017;35(18):2082-94.
75. Boragina M, Patel H, Reiter S, Dougherty G. *Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: a Canadian survey*. **Pediatr Blood Cancer**. 2007;48(5):521-6.
76. Monroe K, Cohen CT, Whelan K, King A, Maloney L, Deason J, et al. *Quality Initiative to Improve time to Antibiotics for Febrile Pediatric Patients with Potential Neutropenia*. **Pediatr Qual Saf**. 2018;3(4):e095.
77. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. **Jama**. 2016;315(8):801-10.
78. Lekshminarayanan A, Bhatt P, Linga VG, Chaudhari R, Zhu B, Dave M, et al. *National Trends in Hospitalization for Fever and Neutropenia in Children with Cancer, 2007-2014*. **J Pediatr**. 2018;202:231-7.e3.
79. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, Bojan M, Mediavilla C, Schwent W, et al. *Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs*. **Pediatr Blood Cancer**. 2015;62(5):807-15.
80. Haeusler GM, Slavin MA, Bryant PA, Babl FE. *Management of fever and neutropenia in children with cancer: A survey of Australian and New Zealand practice*. 2018;54(7):761-9.
81. Lehrnbecher T. *Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients*. **Curr Opin Pediatr**. 2019;31(1):35-40.

82. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuna M, Aviles CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. *Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial.* **J Antimicrob Chemother.** 2018;73(10):2860-6.
83. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america.* **Clin Infect Dis.** 2011;52(4):e56-93.
84. Kumar J, Singh A, Seth R, Xess I, Jana M, Kabra SK. *Prevalence and Predictors of Invasive Fungal Infections in Children with Persistent Febrile Neutropenia Treated for Acute Leukemia - A Prospective Study.* **Indian J Pediatr.** 2018;85(12):1090-5.
85. Triarico S, Rinninella E, Cintoni M, Capozza MA, Mastrangelo S, Mele MC, et al. *Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study.* **Eur Rev Med Pharmacol Sci.** 2019;23(3):1165-75.
86. Chaudhuri J, Biswas T, Datta J, Sabui TK, Chatterjee S, Ray S, et al. *Evaluation of malnutrition as a predictor of adverse outcomes in febrile neutropenia associated with paediatric haematological malignancies.* **J Paediatr Child Health.** 2016;52(7):704-9.
87. Conner JM, Aviles-Robles MJ, Asdahl PH, Zhang FF, Ojha RP. *Malnourishment and length of hospital stay among paediatric cancer patients with febrile neutropaenia: a developing country perspective.* 2016;6(3):338-43.
88. Loeffen EA, Brinksma A, Miedema KG, de Bock GH, Tissing WJ. *Clinical implications of malnutrition in childhood cancer patients--infections and mortality.* **Support Care Cancer.** 2015;23(1):143-50.
89. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. *Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock.* **Crit Care Med.** 2012;40(1):43-9.

90. Thursky KA, Worth LJ. *Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved?* **Curr Opin Infect Dis.** 2015;28(6):505-13.
91. Pound CM, Johnston DL, Armstrong R, Gaboury I, Menon K. *The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock.* **Pediatr Blood Cancer.** 2008;51(5):584-8.

ANEXO

ANEXO A – Ficha de coleta de dados

Ficha de coleta de dados			
Perfil Epidemiológico, Clínico e Laboratorial de Pacientes Neutropênicos Febris Internados na UTI Pediátrica do Hospital Infanto-juvenil de Câncer de Barretos			
Identificação			
1	ID NAP	1	
2	Registro hospitalar	2	____-____-____
3	Nome Descrever _____	3	
4	Data de nascimento DD/MM/AAAA	4	____/____/____
5	Gênero 1- Masculino; 2- Feminino	5	
6	Raça 1- Branco; 2- Negro; 3- Pardo; 4- Amarelo; 5- Indígena	6	
7	Data do 1ª atendimento HCB DD/MM/AAAA	7	____/____/____
DADOS DO DIAGNÓSTICO			
8	Data do diagnóstico DD/MM/AAAA	8	____/____/____
9	Tipo de Doença 1- Hematológico; 2- Tumor Sólidos	9	
10	Qual diagnóstico 1- Leucemia Linfóide Aguda; 2- Leucemia Mielóide Aguda; 3- Leucemia Mielóide Crônica; 4- Linfoma Hodgkin; 5- Linfoma Não Hodgkin; 6- Neuroblastoma; 7- Osteossarcoma; 8- Rbdomiossarcoma; 9- Sarcoma Não Rabdo; 10- Retinoblastoma; 11- Wilms; 12- SNC; 13- Ewing; 14- TCG; 15- SMD; 16- LMMJ; 17- Outros	10	
11	Se outro diagnóstico, qual Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado	11	
12	Síndrome Down 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	12	
13	Teve recaída? 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	13	
14	Intervalo de quimioterapia menor que 7 dias 0- Não; 1- Sim; 3- Não realizou Qt; 99- Ignorado	14	
15	Quanto tempo de intervalo entre a quimioterapia e o início da neutropenia (Dias) N _____ 9999- Ignorado	15	
16	TMO 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	16	
DADOS CLÍNICOS NA ADMISSÃO			
17	Origem do paciente 1- Cia (Centro de Intercorrência Ambulatorial; 2- Enfermaria (Internação))	17	
18	Data da internação da UTI	18	____/____/____

		DD/MM/AAAA		-
19	Frequência cardíaca - bpm Descrever; _____; 99- Ignorado		19	
20	Taquicardia 0- Não; 1- Sim		20	
21	Tempo de preenchimento capilar - segundos 1- Normal; 2- < 2; 3- > 3; 99- Ignorado		21	
22	Hipotensão (Valor de Pa sistólica menor que percentil 5 para idade) 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado		22	
23	Temperatura axilar °C Descrever; _____; 99- Ignorado		23	
24	Relação PaO ₂ /FiO ₂ 1- > 300; 2- 200 A 300; 3- 100 A 200; 4- <100; 99- Ignorado		24	
25	Frequência respiratória - irpm Descrever; _____; 99- Ignorado		25	
26	Taquipneia 0- Não; 1- Sim		26	
27	Escala de Glasgow Nº _____ 888- Não se aplica; 999- Ignorado		27	
28	Oligúria 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado		28	
AValiação Nutricional na Admissão				
29	Peso admissional Em quilos _____;		29	
30	Estatuta admissional Em centímetro _____;		30	
31	Classificação IMC (OMS) 1- Magreza acentuada; 2- Magreza; 3- Eutrofia; 4- Sobrepeso; 5- Obesidade; 6- Obesidade grave		31	
DADOS CLíNICOS DURANTE A EVOLUÇÃO DA INTERNAÇÃO				
32	Frequência cardíaca - bpm Descrever; _____; 99- Ignorado		32	
33	Taquicardia 0- Não; 1- Sim		33	
34	Tempo de preenchimento capilar - segundos 1- Normal; 2- < 2; 3- > 3; 99- Ignorado		34	
35	Hipotensão (Valor de Pa sistólica menor que percentil 5 para idade) 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado		35	
36	Temperatura axilar °C Descrever; _____; 99- Ignorado		36	
37	Relação PaO ₂ /FiO ₂ 1- > 300; 2- 200 A 300; 3- 100 A 200; 4- <100; 99- Ignorado		37	
38	Frequência respiratória - irpm Descrever; _____; 99- Ignorado		38	
39	Taquipneia 0- Não; 1- Sim		39	
40	Escala de Glasgow Nº _____ 888- Ignorado; 999- Ignorado		40	
41	Oligúria 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado		41	
ADMISSÃO				
42	Dada do hemograma DD/MM/AAAA		42	<u> </u> / <u> </u> / <u> </u> -
43	Hemoglobina _____ g/dL 99- Ignorado		43	

44	Leucócitos Valor absoluto em mm ³ _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	44	
45	Monócitos Valor absoluto em mm ³ _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	45	
46	Neutrófilos (soma bastonetes e segmentado) Valor absoluto em mm ³ _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	46	
47	Plaquetas Valor absoluto em mm ³ _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	47	
48	Creatinina _____ mg/dL 99- Ignorado	48	
49	TGP _____ U/L 99- Ignorado	49	
50	INR>1,4 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	50	
51	Bilirrubina direta _____ mg/dL 99- Ignorado	51	
52	Bilirrubina total _____ mg/dL 99- Ignorado	52	
53	Glicemia _____ mg/dL 99- Ignorado	53	
54	Potássio _____ mmol/L 99- Ignorado	54	
55	Cálcio sérico _____ mg/dL 99- Ignorado	55	
56	Magnésio _____ mg/dL 99- Ignorado	56	
57	Fósforo _____ mg/dL 99- Ignorado	57	
58	Sódio _____ mmol/L 99- Ignorado	58	
59	Ph _____ mg/dL 99- Ignorado	59	
60	Cloreto _____ mmol/L 99- Ignorado	60	
61	Bicarbonato _____ HCO ₃ 99- Ignorado	61	
62	Déficit de base Nº _____ 99- Ignorado	62	
63	PoCO ₂ _____ g/dL 99- Ignorado	63	
64	Proteína C reativa _____ mg/L 99- Ignorado	64	
65	Proteína total _____ g/dL 99- Ignorado	65	
66	Albumina _____ g/dL 99- Ignorado	66	
67	Lactato arterial _____ mmol/L 88- Ignorado; 99- Ignorado	67	
68	Uso de filgrastima 0- Não; 1- Sim	68	
APÓS 24HRS			
69	Permaneceu internado por mais de 24 horas?	69	

		0- Não; 1- Sim	
70	Data do hemograma DD/MM/AAAA	70	<u> / / </u> _
71	Hemoglobina _____g/dL	99- Ignorado	71
72	Leucócitos Valor absoluto em mm³ _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	72	
73	Monócitos Valor absoluto em mm³ _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	73	
74	Neutrófilos (soma bastonetes e segmentado) Valor absoluto em mm³ _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	74	
75	Plaquetas Valor absoluto em mm³ _____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	75	
76	Creatinina _____mg/dL	99- Ignorado	76
77	TGP _____U/L	99- Ignorado	77
78	INR>1,4 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	78	
79	Bilirrubina direta _____mg/dL	99- Ignorado	79
80	Bilirrubina total _____mg/dL	99- Ignorado	80
81	Glicemia Menor Valor _____mg/dL	99- Ignorado	81
82	Glicemia Maior Valor _____mg/dL	99- Ignorado	82
83	Potássio Menor Valor _____mmol/L	99- Ignorado	83
84	Potássio Maior Valor _____mmol/L	99- Ignorado	84
85	Cálcio sérico Menor Valor _____mg/dL	99- Ignorado	85
86	Cálcio sérico Maior Valor _____mg/dL	99- Ignorado	86
87	Cálcio Iônico Menor Valor _____mmol/L	99- Ignorado	87
88	Cálcio Iônico Maior Valor _____mmol/L	99- Ignorado	88
89	Magnésio _____mg/dL	99- Ignorado	89
90	Fósforo Menor Valor _____mg/dL	99- Ignorado	90
91	Fósforo Maior Valor _____mg/dL	99- Ignorado	91
92	Sódio Menor Valor _____mmol/L	99- Ignorado	92
93	Sódio Maior Valor _____mmol/L	99- Ignorado	93
94	Ph _____mg/dL	99- Ignorado	94
95	Cloreto	95	

	_____ mmol/L	99- Ignorado	
96	Bicarbonato _____ HCO ₃	99- Ignorado	96
97	Déficit de base Nº _____	99- Ignorado	97
98	PoCO ₂ _____ g/dL	99- Ignorado	98
99	Proteína C reativa _____ mg/L	99- Ignorado	99
100	Proteína C reativa (24hrs a 48hrs) _____ mg/L	99- Ignorado	100
101	Proteína C reativa (>48hrs) _____ mg/L	99- Ignorado	101
102	Proteína total _____ g/dL	99- Ignorado	102
103	Albumina _____ g/dL	99- Ignorado	103
104	Lactato arterial _____ mmol/L	88- Ignorado; 99- Ignorado	104
TRATAMENTO NO PERÍODO DA NEUTROPENIA			
105	Uso de adrenalina 0- Não; 1- Dose < ou igual a 0,3 mcg/kg min; 2- Dose > 0,3 mcg/kg min; 99- Ignorado		105
106	Uso de noradrenalina 0- Não; 1- Dose < 0,3 mcg/kg min; 2- Dose > 0,3 mcg/kg min; 99- Ignorado		106
107	Uso de dobutamina 0- Não; 1- Dose < 10 mcg/kg min; 2- Dose > 10 mcg/kg min; 99- Ignorado		107
108	Hemodiálise 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado		108
109	Tempo de Hemodiálise Em Dias		109
110	Ventilação mecânica 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado		110
111	Tempo de Ventilação mecânica Em Dias		111
112	Uso de vasopressina 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado		112
113	Uso de Bactrim profilático 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado		113
114	Uso de antibiótico 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado		114
115	Se uso de antibiótico, qual? 1- Cefepime; 2- Ceftriaxone; 3- Amicacina; 4- Vancomicina; 5- Meropenem; 6- Imipenem; 7- Polimixina B; 8- Linezolida; 9- Gentamicina; 10- Teicoplanina; 11- Metronidazol; 12- Outros; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		115
116	Se outro uso de antibiótico, qual? Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado		116
117	Troca de antibiótico 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		117
118	Se troca de antibiótico, qual? 1Cefepime; 2- Ceftriaxone; 3- Amicacina; 4- Vancomicina; 5- Meropenem; 6- Imipenem; 7- Polimixina B; 8- Linezolida; 9- Gentamicina; 10- Teicoplanina; 11- Metronidazol; 12- Outros; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		118
119	Se outro antibiótico, qual? Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado		119

120	Falha no esquema de antibiótico 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	120	
121	Uso de Fluconazol profilático 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	121	
122	Uso de antifúngico 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	122	
123	Se uso de antifúngico, qual? 1-Fluconazol; 2- Anfotericina B; 3- Anfotericina B lipossomal; 4- Micafungina; 5- Voriconazol; 6- Outros; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	123	
124	Se outro uso de antifúngico, qual? Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado	124	
125	Troca de antifúngico 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	125	
126	Se troca de antifúngico, qual? 1- Fluconazol; 2- Anfotericina B; 3- Anfotericina B lipossomal; 4- Micafungina; 5- Voriconazol; 6- Outros; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	126	
127	Se outro antifúngico, qual? Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado	127	
128	Falha no esquema de antifúngico 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	128	
129	Tempo de neutropenia febril de quando iniciou o antifúngico (Dias) Nº _____ 88- Ignorado; 99- Ignorado	129	
130	Uso de antivirais 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	130	
131	Se uso de antivirais, qual? 1- Aciclovir; 2- Oseltamivir; 3- Ganciclovir; 4- Outros; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	131	
132	Se outro uso de antivirais, qual? Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado	132	
133	Uso de cateter venoso central 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	133	
134	Se uso de cateter venoso central, qual? 1- Curta duração; 2- Port-a-cath; 3- Hickmann; 4- PICC; 5- Cateter de hemodiálise; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	134	
135	Microrganismo identificados em culturas 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	135	
136	Se sim, qual local 1- Sangue; 2- Urina; 3- Liquor; 4- Fezes; 5- Cultura de Pele, 6- Outros	136	Abrir esta variável se a questão 135 marcar "Sim"
137	Se microrganismo identificados em culturas, qual 1- Streptococcus pneumoniae; 2- Streptococcus viridans; 3- Staphylococcus aureus; 4- Staphylococcus epidermidis; 5- Enterococcus faecalis; 6- Enterococcus faecium; 7- Klebsiella pneumoniae; 8- Enterobacter sp; 9- Serratia sp; 10- Pseudomonas aeruginosa; 11- Candida albicans; 12- Candida Krusei; 13- Escherichia coli; 14- Streptococcus mitis/oralis; 15- Outros	137	
138	Se outro microrganismo identificado em cultura, qual Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado	138	
139	Foco infeccioso identificado 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	139	
140	Se sim foco infeccioso identificado, qual o tipo? 1- Foco de origem indeterminada; 2- Foco identificado clinicamente; 3- Foco comprovado por microorganismo	140	Abrir esta variável se a questão 139 marcar "Sim"
141	Se sim foco infeccioso identificado, qual?	141	

	1- Pneumonia; 2- Colite; 3- Infecção de pele; 4- Infecção de cateter; 5- Infecção de corrente sanguínea; 6- Outro; 88- Não se aplica; 99- Ignorado		
142	Se outro foco infeccioso identificado, qual? Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado	142	
143	Se pneumonia, confirmou com qual exame 1- RX tórax; 2- Tomografia de tórax; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	143	
144	Se colite, confirmou com qual exame 1- Ultrassom; 2- Tomografia de abdômen; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	144	
145	Galactomanana 1- Negativa; 2- Positivo, 3- Não mensurada; 99- Ignorado	145	
146	Complicações infecciosas Graves 0- Não; 1- Sepses severa; 2- Choque Séptico; 99- Ignorado	146	
147	RX tórax 0- Não realizado; 1- Normal; 2- Alterado, 99- Ignorado	147	
148	Ecocardiograma 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	148	
149	Se sim Ecocardiograma, fração de ejeção 1- Normal; 2- Baixa, 88- Não se aplica; 99- Ignorado	149	
150	Tempo de neutropenia na internação (Dias) Nº _____ 99- Ignorado	150	
151	Tempo de neutropenia Total (Dias) Nº _____	151	
152	Tempo total de febre (Dias) Nº _____	152	
153	Tempo total de internação na UTI (Dias) Nº _____	153	
154	Desfecho 1- Alta da UTI; 2- Óbito na UTI; 99- Ignorado	154	
155	Data da Alta UTI / Óbito na UTI – Internação DD/MM/AAAA	155	
156	Se alta da UTI, houve reinternação no mesmo episódio de neutropenia febril 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	156	
REINTERNAÇÃO			
157	Complicações infecciosas Graves 0- Não; 1- Sepses severa; 2- Choque Séptico; 99- Ignorado	157	
158	Uso de adrenalina 0- Não; 1- Dose < ou igual a 0,3 mcg/kg min; 2- Dose > 0,3 mcg/kg min; 99- Ignorado	158	
159	Uso de noradrenalina 0- Não; 1- Dose < 0,3 mcg/kg min; 2- Dose > 0,3 mcg/kg min; 99- Ignorado	159	
160	Uso de dobutamina 0- Não; 1- Dose < 10 mcg/kg min; 2- Dose > 10 mcg/kg min; 99- Ignorado	160	
161	Hemodiálise 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	161	
162	Tempo de Hemodiálise Em Dias	162	
163	Ventilação mecânica 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	163	
164	Tempo de Ventilação Mecânica Em Dias	164	
165	Uso de vasopressina 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	165	
166	Uso de Bactrim profilático 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	166	
163	Uso de antibiótico 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	163	

164	Se uso de antibiótico, qual? 1- Cefepime; 2- Ceftriaxone; 3- Amicacina; 4- Vancomicina; 5- Meropenem; 6- Imipenem; 7- Polimixina B; 8- Linezolida; 9- Gentamicina; 10- Teicoplanina; 11- Metronidazol; 12- Outros; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	164	
165	Se outro uso de antibiótico, qual? Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado	165	
166	Troca de antibiótico 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	166	
167	Se troca de antibiótico, qual? 1- Cefepime; 2- Ceftriaxone; 3- Amicacina; 4- Vancomicina; 5- Meropenem; 6- Imipenem; 7- Polimixina B; 8- Linezolida; 9- Gentamicina; 10- Teicoplanina; 11- Metronidazol; 12- Outros; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	167	
168	Se outro antibiótico, qual? Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado	168	
169	Falha no esquema de antibiótico 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	169	
170	Uso de Fluconazol profilático 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	170	
171	Uso de antifúngico 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	171	
172	Se uso de antifúngico, qual? 1- Fluconazol; 2- Anfotericina B; 3- Anfotericina B lipossomal; 4- Micafungina; 5- Voriconazol; 6- Outros; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	172	
173	Se outro uso de antifúngico, qual? Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado	173	
174	Troca de antifúngico 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	174	
175	Se troca de antifúngico, qual? 1- Fluconazol; 2- Anfotericina B; 3- Anfotericina B lipossomal; 4- Micafungina; 5- Voriconazol; 6- Outros; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	175	
176	Se outro antifúngico, qual? Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado	176	
177	Falha no esquema de antifúngico 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	177	
178	Tempo de neutropenia na a reinternação (Dias) Nº _____ 99- Ignorado	178	
179	Tempo total de febre na a reinternação (Dias) Nº _____	179	
180	Tempo total de reinternação (Dias) Nº _____	180	
181	Nova Internação na UTI por novo episódio de neutropenia febril? 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	181	
182	Desfecho 1- Alta da UTI; 2- Óbito na UTI; 99- Ignorado	182	

ANEXO B – Variáveis clínicas: frequência cardíaca**Quadro 6 –** Valores normais de frequência cardíaca por idade.

FREQUÊNCIA CARDÍACA			
IDADE	Em vigília	MÉDIA	Em sono
RN a 3 meses	85 a 205	140	80 a 160
3 meses a 2 anos	100 a 190	130	75 a 160
2 a 10 anos	60 a 140	80	60 a 90
> 10 anos	60 a 100	75	50 a 90

Fonte: American Heart Association. Suporte Avançado de Vida em Pediatria Manual do Profissional: Impresso no Brasil. Editora Sesil LTDA, 2012.

ANEXO C – Variáveis clínicas: frequência respiratória**Quadro 7 – Valores normais de frequência respiratória por idade.**

FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA	
IDADE	RESPIRAÇÕES/MIN
< 1 ano	30 a 60
1 a 3 anos	24 a 40
4 a 5 anos	22 a 34
6 a 12 anos	18 a 30
13 a 18 anos	12 a 16

Fonte: AMERICAN HEART ASSOCIATION. Suporte Avançado de Vida em Pediatria Manual do Profissional: Impresso no Brasil. Artes gráficas e Editora Sesil LTDA. Guarulhos - SP, 2012. 281p.

ANEXO D – Variáveis clínicas: hipotensão**Quadro 8 –** Definição de hipotensão por idade.

Definição HIPOTENSÃO por PA sistólica < p 5	
IDADE	PA SISTÓLICA (mmHg)
0 a 28 dias	< 60
1 a 12 meses	<70
1 a 10 anos	< 70+idadeanosx2
>10 anos	<90

Fonte: AMERICAN HEART ASSOCIATION. Suporte Avançado de Vida em Pediatria Manual do Profissional: Impresso no Brasil. Artes gráficas e Editora Sesil LTDA. Guarulhos - SP, 2012. 281

ANEXO E – Variáveis clínicas: escala de coma de Glasgow para avaliação de nível de consciência

Quadro 9 - Escala de coma de Glasgow para avaliação de nível de consciência.

Resposta	Adulto	Criança	Bebê	Valor Codificado
ABERTURA DOS OLHOS	Espontânea	Espontânea	Espontânea	4
	Em resposta a pedido verbal	Em resposta Verbal a pedido	Em resposta a pedido verbal	3
	Em resposta à dor	Em resposta à dor	Em resposta à dor	2
	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	1
MELHOR RESPOSTA VERBAL	Orientada	Orientada, apropriada	Murmura e balbucia	5
	Confusa	Confusa	Irritável, chora	4
	Palavras inapropriadas	Palavras inapropriadas	Chora em resposta à dor	3
	Sons incompreensíveis	Palavras incompreensíveis ou sons inespecíficos	Geme em resposta à dor	2
	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	1
MELHOR RESPOSTA MOTORA	Obedece	Obedece a comandos	Move espontânea e objetivamente	6
	Localiza	Localiza estímulo doloroso	Retira em resposta ao toque	5
	Retira	Retira em resposta a dor	Retira em resposta à dor	4
	Flexão anormal	Flexão em resposta a dor	Postura de flexão anormal em resposta à dor	3
	Resposta exten- sora	Extensão em resposta à dor	Postura de extensão anormal em resposta à dor	2
	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	1
PONTUAÇÃO TOTAL				3-15

Fonte: American Heart Association. Suporte Avançado de Vida em Pediatria Manual do Profissional: Impresso no Brasil

ANEXO F – Variáveis laboratoriais bioquímicas

Quadro 10 – Valores de referência de exames laboratoriais bioquímicos.

Exame laboratorial	Valor de referência	Método	Equipamento	Amostra
Proteína C reativa	<1mg/dl	Quimioluminescência	Vitros 250	Soro
Uréia	10 a 50 mg/dl	Quimioluminescência	Vitros 250	Soro
Sódio	135 a 145 mmol/l ou meq/l	Eletrodo de ion seletivo/química seca	Vitros 250	Soro
Potássio	3,5 a 5,1 mmol/l ou meq/l	Eletrodo de ion seletivo/química seca	Vitros 250	Soro
Magnésio	1,6 a 2,3 mg/dl	Eletrodo de ion seletivo/química seca	Vitros 250	Soro
Fósforo	2,5 a 4,5 mg/dl	Eletrodo de ion seletivo/química seca	Vitros 250	Soro
Cloro	98 a 107 mmol/l	Quimioluminescência	Vitros 250	Soro
Bilirrubina total	0,2 a 1,3 mg/dl	Quimioluminescência	Vitros 250	Soro
Bilirrubina direta	0 a 0,3 mg/dl	Quimioluminescência	Vitros 250	Soro
Lactato	< 1,5 mmol/l	Quimioluminescência	Vitros 250	Sangue
Tgp	21 a 72 u/l	Quimioluminescência	Vitros 250	Soro
Proteína total	6 a 8,2 g/dl	Quimioluminescência	Vitros 250	Soro
Albumina	3,5 a 5 g/dl	Quimioluminescência	Vitros 250	Soro

ANEXO G – Variáveis laboratoriais bioquímicas: cálcio sérico por idade

Quadro 11 – Valor de referência de cálcio sérico por idade.

Cálcio sérico por idade	Valor de referência	Método	Equipamento	Amostra
1-3 anos	8,7 a 9,8 Mg/dl	Eletrodo de ion seletivo/química seca	Vitros 250	Soro
4-9 anos	8,8 a 10,1 Mg/dl	Eletrodo de ion seletivo/química seca	Vitros 250	Soro
10-11 anos	8,9 a 10,1 Mg/dl	Eletrodo de ion seletivo/química seca	Vitros 250	Soro
12-13 anos	8,8 a 10,6 Mg/dl	Eletrodo de ion seletivo/química seca	Vitros 250	Soro
14-15 anos	9,2 a 10,7 Mg/dl	Eletrodo de ion seletivo/química seca	Vitros 250	Soro
16-18 anos	8,9 a 10,1 Mg/dl	Eletrodo de ion seletivo/química seca	Vitros 250	Soro

ANEXO H – Variáveis laboratoriais bioquímicas: creatina sérico por idade

Quadro 12 – Valor de referência de creatina sérica por idade.

Creatinina sérica por idade	Valor de referência	Método	Equipamento	Amostra
Recém-nascido a termo	0,29 a 1,04 mg/dl	Colorimétrico cinético/ química seca	Vitros 250	Soro
2 – 12 meses	0,17 a 0,42 mg/dl	Colorimétrico cinético/ química seca	Vitros 250	Soro
1 a 3 anos	0,24 a 0,41 mg/dl	Colorimétrico cinético/ química seca	Vitros 250	Soro
3 a 5 anos	0,31 a 0,47 mg/dl	Colorimétrico cinético/ química seca	Vitros 250	Soro
5 a 7 anos	0,32 a 0,59 mg/dl	Colorimétrico cinético/ química seca	Vitros 250	Soro
7 a 9 anos	0,4 a 0,6 mg/dl	Colorimétrico cinético/ química seca	Vitros 250	Soro
9 a 11 anos	0,39 a 0,73 mg/dl	Colorimétrico cinético/ química seca	Vitros 250	Soro
11 a 13 anos	0,53 a 0,79 mg/dl	Colorimétrico cinético/ química seca	Vitros 250	Soro
13-15 anos	0,57 a 0,87 mg/dl	Colorimétrico cinético/ química seca	Vitros 250	Soro
Acima 15 anos Homem	0,7 a 1,2 mg/dl	Colorimétrico cinético/ química seca	Vitros 250	
Acima 15 anos Mulher	0,5 a 0,9 mg/dl	Colorimétrico cinético/ química seca	Vitros 250	

ANEXO I – Variáveis hematológicas

Quadro 13 – Valores de referência das variáveis hematológicas.

Hemograma	Valor de referência	Equipamento	Metodologia	Amostra
Hemoglobina	G/100ml	Xs800i- infantil	Automatizado	Sangue
Leucograma	4.000 a 10.000/mm ³	Xs800i- infantil	Automatizado	Sangue
Neutrófilos	2400 a 7400/mm ³	Xs800i-infantil	Automatizado	Sangue
Monócitos	120 a 700/mm ³ 120 a 700/mm	Xs800i-infantil	Automatizado	Sangue
Plaquetas	125 a 450 mil	Xs800i-infantil	Automatizado	Sangue
Coagulograma	Valor de referência	Equipamento	Metodologia	
Razão internacional (INR)	< 1,2	Acl top 500	Automatizado (tromboplastina calibrada com 151)	Plasma

ANEXO J – Protocolo institucional de neutropenia febril infantil do Hospital de Câncer de Adulto e Infantojuvenil de Barretos

Figura 1. Manejo inicial neutropenia febril

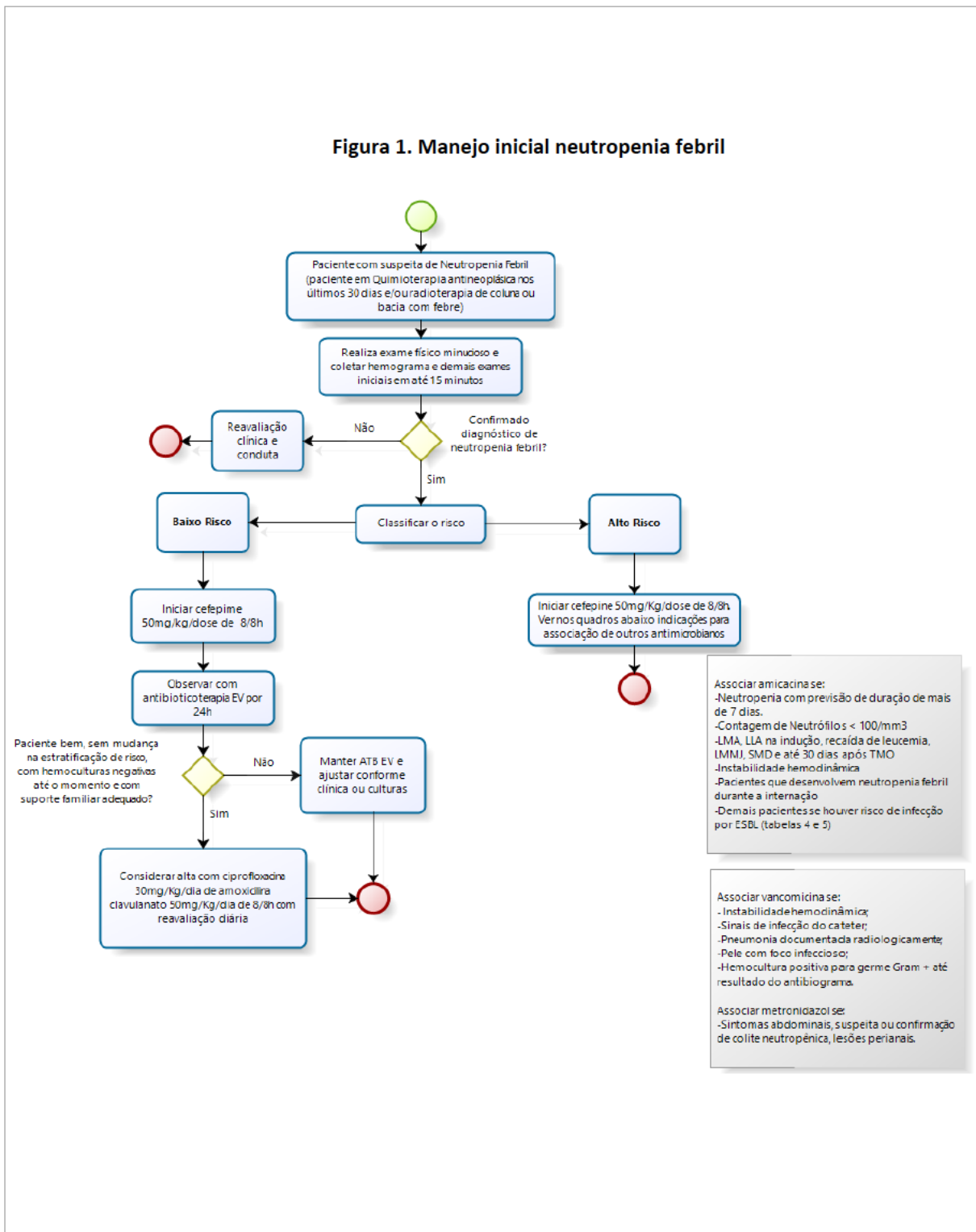


Figura 2. Reavaliação com 2-4 dias de terapia antimicrobiana empírica PACIENTES DE BAIXO RISCO

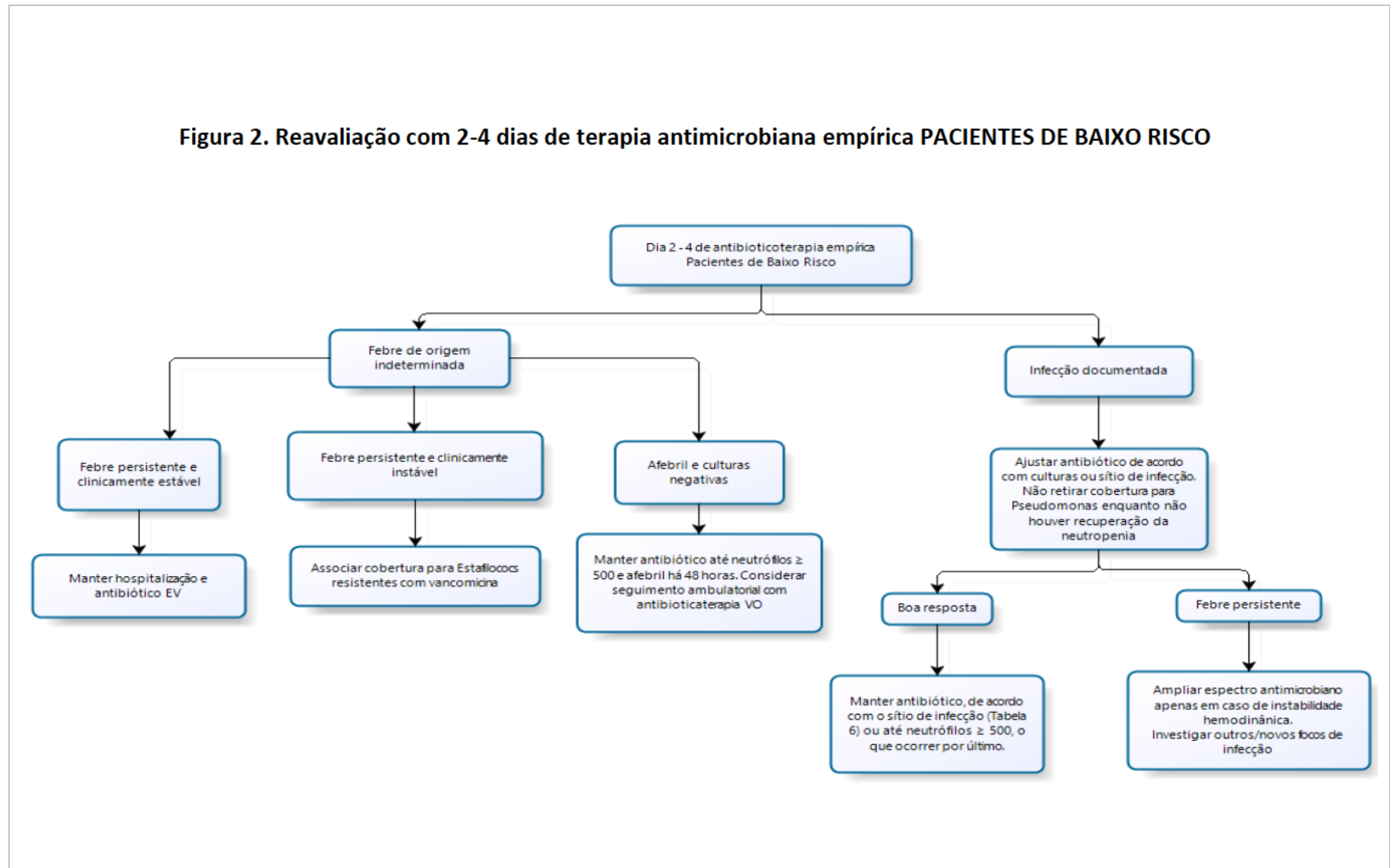


Figura 3. Reavaliação com 2-4 dias de terapia antimicrobiana empírica PACIENTES DE ALTO RISCO

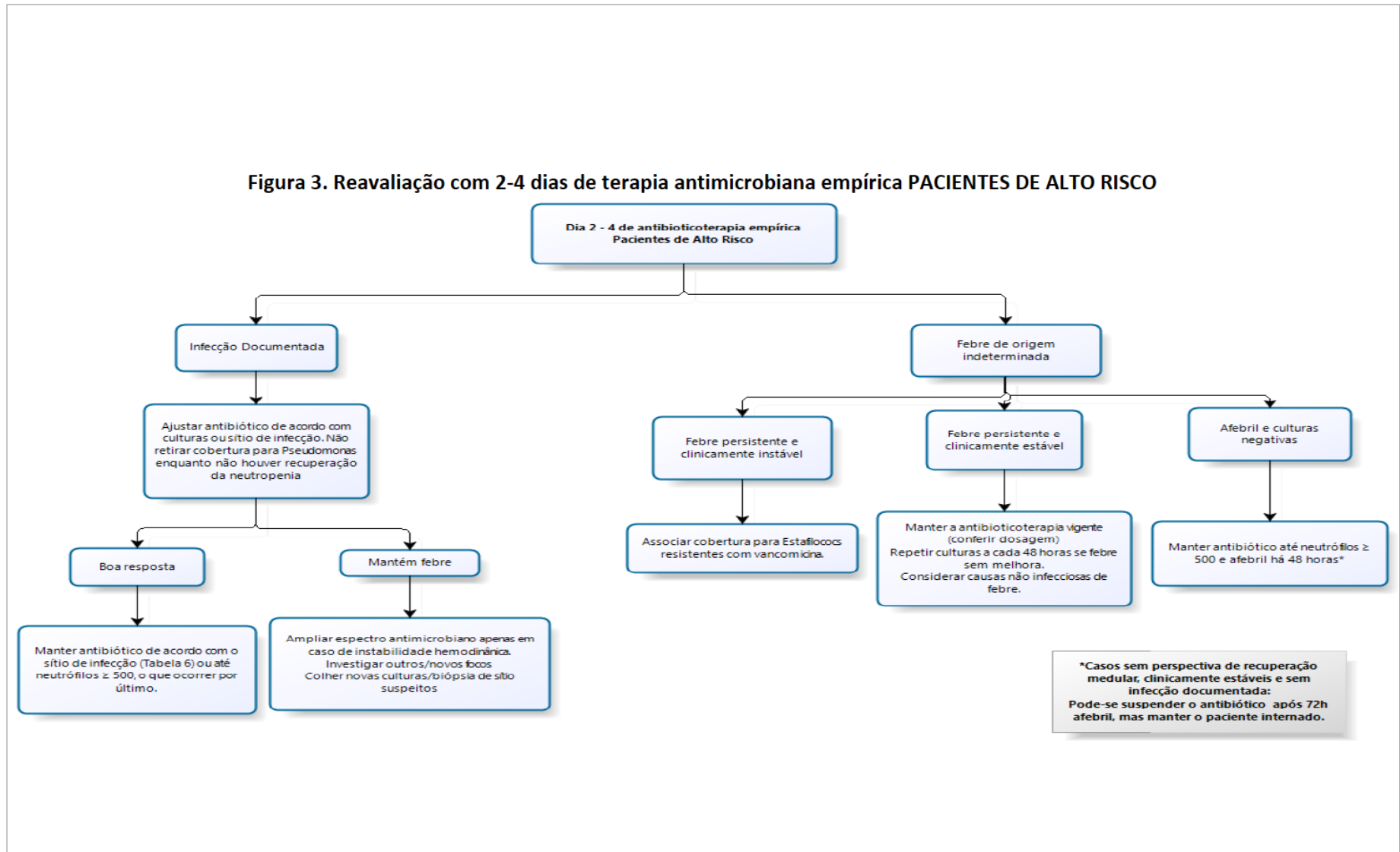


Figura 4. Manejo dos pacientes de alto risco com febre prolongada (> 5-7 dias)

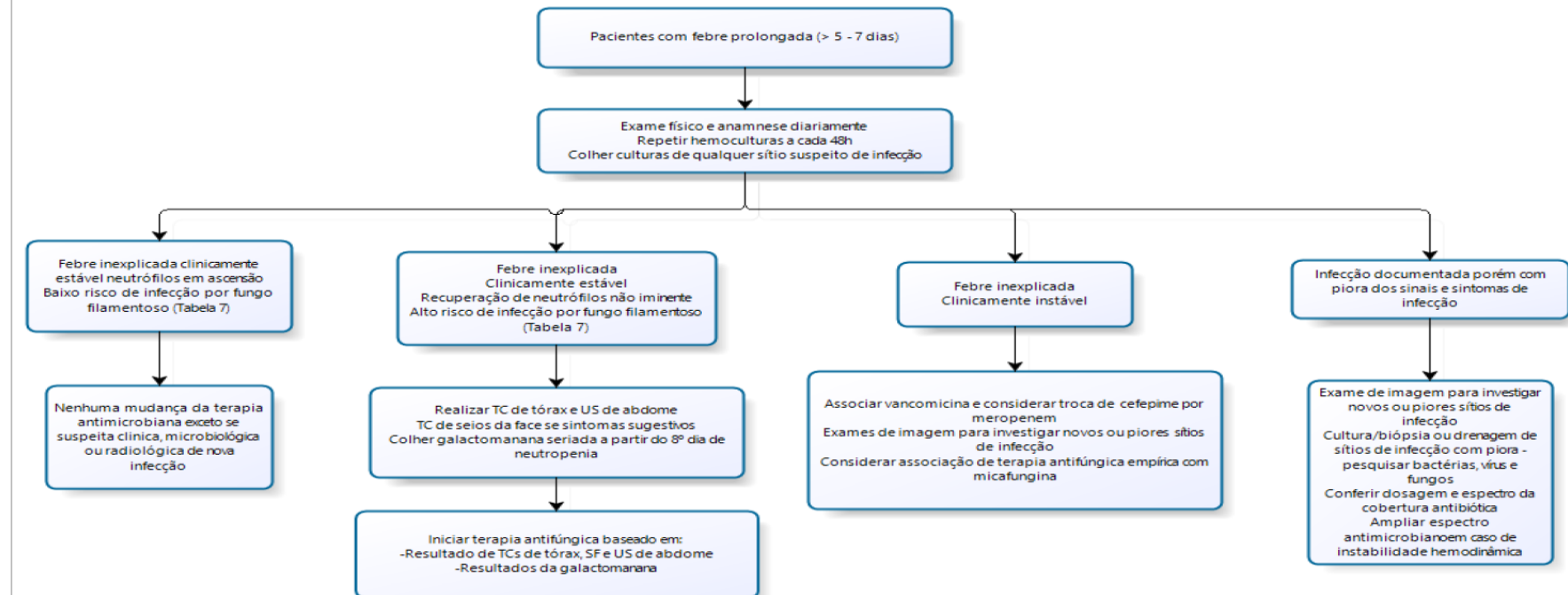
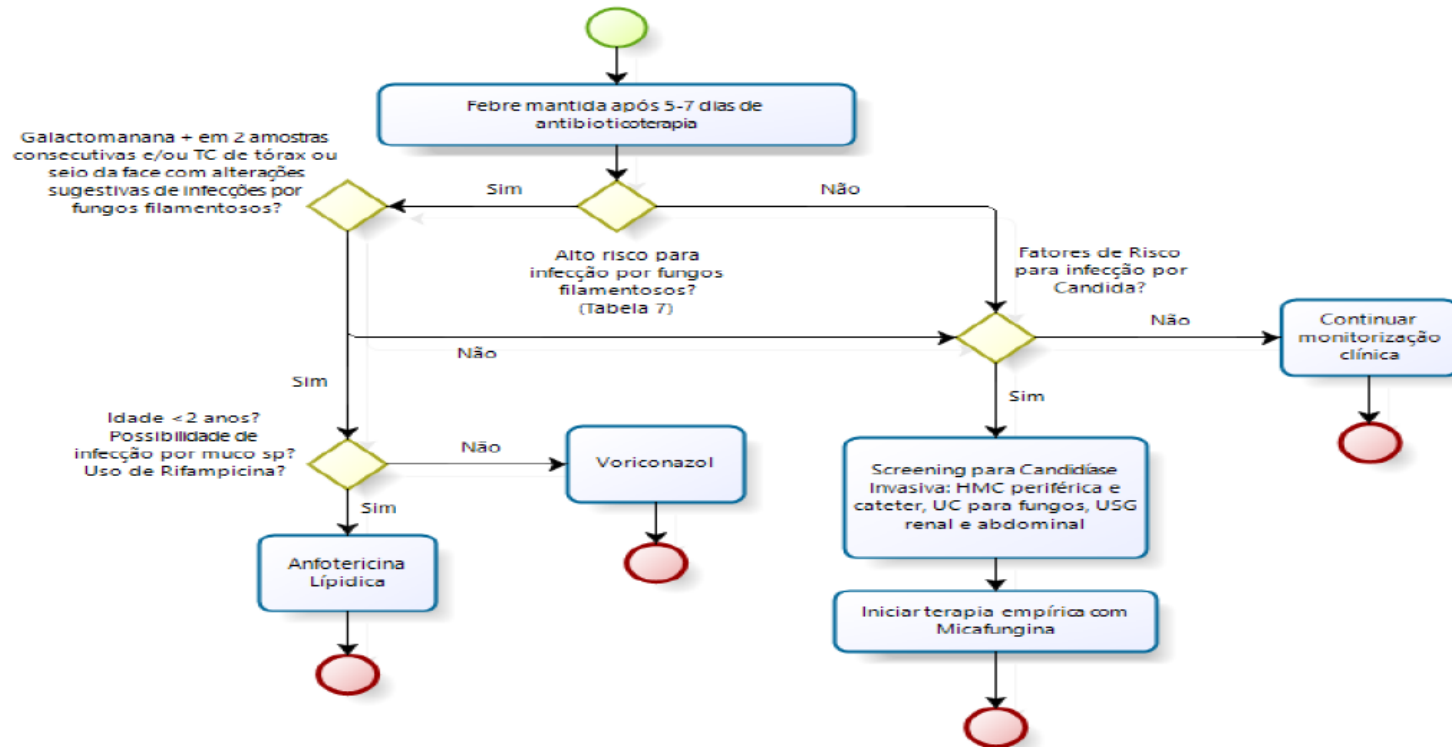
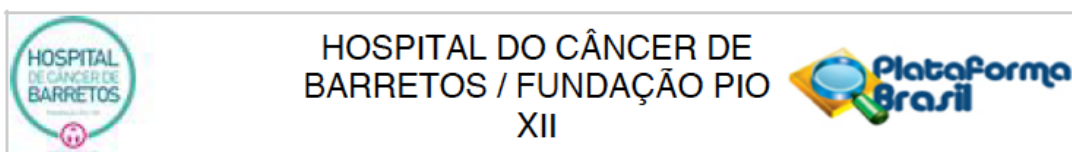


Figura 5. Avaliação quanto à terapia antifúngica empírica



ANEXO K – Parecer de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E LABORATORIAL DE PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS INTERNADOS NA UTI PEDIÁTRICA DO HOSPITAL INFANTO-JUVENIL DE CÂNCER DE BARRETOS

Pesquisador: ANDREIA RIBEIRO PEREIRA AGUIAR DE PAULA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 86286018.7.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Fundação Pio XII
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.596.116

Apresentação do Projeto:

RESUMO:

A neutropenia febril (NF) é uma complicação pós-tratamento quimioterápico em cri-anças com neoplasias, bem como pode ocorrer em crianças com síndromes mielodisplásicas e crianças em pós transplante de medula óssea. Ela é uma complicação freqüente do trata-mento oncológico e pode se tornar uma emergência oncológica .A identificação de fatores de riscos epidemiológicos (tipo de câncer, recaída, presença de cateter venoso central, tem-po de neutropenia), clínicos (frequência cardíaca, frequênci respiratória, tempo de enchi-mento capilar, pressão arterial sistólica, relação da paO2/FiO2, presença de oligúria e nível de consciência) e laboratoriais (hemograma, lactato arterial, exames de função hepática, exame de função renal , íons e exames de imagem radiológicos) pode ajudar a reconhecer precocemente as complicações infecciosas graves entre as quais sepsis e choque séptico. Estratificar o risco de gravidade dos pacientes com NF facilita a abordagem terapêutica e melhora as taxas de sobrevida.

INTRODUÇÃO:

1. INTRODUÇÃO As doenças e agravos não transmissíveis (DANT) já são as principais responsáveis pelo adoecimento e óbito da população no mundo. Estima-se que, em 2008, 36 milhões dos

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.596.116

óbitos (63%) ocorreram em consequência das DANT, com destaque para as doenças cardiovasculares (48% das DANT) e o câncer (21%). Esse impacto afeta principalmente os países de baixo e médio desenvolvimentos, especialmente por mortes prematuras (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). As transições demográficas e epidemiológicas globais sinalizam um impacto cada vez maior da carga de câncer nas próximas décadas (FERLAY et al., 2013). O câncer é um problema de saúde pública mundial e sua incidência cresceu 20% na última década. Estima-se, para o Brasil, biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de câncer. O cálculo global corrigido para o sub-registro, segundo MATHERS et al., aponta a ocorrência de 640 mil casos novos. Essas estimativas refletem o perfil de um país que possui os cânceres de próstata, pulmão, mama feminina e cólon e reto entre os mais incidentes, entretanto ainda apresenta altas taxas pa-ra os cânceres do colo do útero, estômago e esôfago¹. Estima-se a ocorrência de cerca de 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes no Brasil por ano em 2017. As regiões Sudeste e Nordeste apresentarão os maiores números de casos novos, 6.050 e 2.750, respectivamente, seguidas pelas regiões Sul (1.320), Centro-Oeste (1.270) e Norte (1.210). Estima-se a ocorrência de 12500 novos casos de câncer em crianças e adolescentes no Brasil por ano em 2018¹. Assim como em países desenvolvidos, no Brasil, o câncer já representa a primeira causa de morte (8% do total) por doença entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos¹. Em estimativas americanas o câncer é a segunda causa de morte em crianças acima de três meses, perdendo para a morte por acidentes². O câncer infantil corresponde a um grupo de várias doenças que têm em comum a proliferação descontrolada de células anormais e que pode ocorrer em qualquer local do organismo. Os tumores mais frequentes na infância e na adolescência são as leucemias (que afeta os glóbulos brancos), os do sistema nervoso central e linfomas (sistema linfático)¹. Também acometem crianças e adolescentes o neuroblastoma (tumor de células do sistema nervoso periférico, frequentemente de localização abdominal), tumor de Wilms (tipo de tumor renal), retinoblastoma (afeta a retina, fundo do olho), tumor germinativo (das células que vão dar origem aos ovários ou aos testículos), osteossarcoma (tumor ósseo) e sarcomas (tumores de partes moles)¹. Pacientes com câncer têm maior risco de infecção devido a fatores que incluem quimioterapia, a qual induz imunossupressão, neutropenia, hipogamaglobulinemia e quebra de barreiras normais fisiológicas, sendo a neutropenia considerada o principal fator de risco para infecção³, 4. As crianças com neoplasias são susceptíveis a infecções por patógenos co-muns da faixa etária pediátrica, bem como por infecções oportunistas por vírus, bactérias, fungos e parasitas³, 5. A Neutropenia Febril é uma das

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



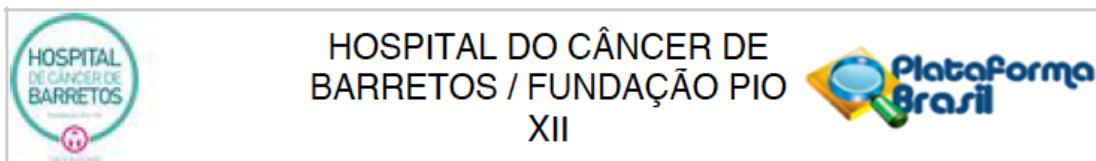
HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.596.116

complicações mais comuns em pacientes com câncer em tratamento quimioterápico^{3, 4, 6} e pode ser definida como febre (temperatura maior que 38°C duas vezes em 24hs ou como uma medida única maior ou igual a 38,5°C)⁷ na presença de neutropenia (número absoluto de neutrófilos < 500/mm³)⁴⁻⁶. A temperatura corporal >38,5°C é fator preditivo positivo para infecções mais graves em neutropênicos³. As crianças com neutropenia febril diferem em seu risco para infecção bacteriana e podem ser separadas em categorias de risco de acordo com parâmetros clínicos e laboratoriais⁸. Aproximadamente 60% dos episódios de neutropenia febril são causados por infecções bacterianas com ou sem bacteremia⁸. A definição de bacteremia consiste em uma ou mais amostras de hemocultura positivas para bactéria⁸. Identificar fatores de risco associados a admissão na internação de um paciente neutropênico febril é necessário para melhor tratamento e desfecho clínico³. Profissionais de saúde que identificam e manejam emergências oncológicas frequentes, como a neutropenia febril podem contribuir de modo significativo para melhorar o prognóstico. O tipo de câncer, o intervalo entre neutropenia e quimioterapia também devem ser avaliados⁸, bem como a neutropenia com intervalo de quimioterapia menor de 7 dias que está associada como fator de risco para complicações infecciosas³. Avalia-se também a presença de doenças oncológicas em atividade, presença de recaídas, como por exemplo de leucemias mielóides agudas e osteossarcomas, que têm maior risco para infecções graves. A presença de cateteres venosos centrais também é avaliada, pois estes constituem fatores de risco para complicações infecciosas³. O manejo da neutropenia febril no paciente pediátrico inclui uma rápida abordagem, acesso venoso precoce, coleta de culturas e administração de antibióticos de amplo espectro^{3, 4, 9}. Não deve haver atraso no uso de antibióticos nas crianças com suspeita ou com neutropenia febril confirmada, bem como nas crianças com sepsis e com choque séptico^{3, 5}. Os pacientes com choque séptico devem ser tratados em Unidade de Terapia Intensiva com uso de drogas vasoativas³. Em uma série de estudos de Rondinelli et al., 30% dos pacientes foram internados em unidade de terapia intensiva³. A definição de sepsis é uma disfunção orgânica causada por má regulação da resposta do hospedeiro à infecção, necessitando de ressuscitação fluidica¹⁰ e a definição de choque séptico é a necessidade de inotrópicos e/ou vasopressores em pacientes com sepsis¹⁰, sendo que os achados clínicos e laboratoriais sugerem fortemente sepsis e choque séptico⁸. As crianças com sepsis e choque séptico manifestam-se inicialmente com taquicardia e perfusão periférica alterada, podendo evoluir com hipotensão⁵. A hipotensão é avaliada pela mensuração da pressão arterial sistólica¹⁰. Há correlação direta entre mortalidade e atraso na administração de antibiótico em pacientes hipotensos, com choque séptico⁵. As alterações de perfusão são manifestadas por

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII

Continuação do Parecer: 2.596.116

hipoxemia, elevação dos níveis de lactato, oligúria e alterações agudas no nível de consciência e as alterações laboratoriais hematológicas são nível de hemoglobina < que 7g/dL, contagem de leucócitos < 50.000. Estas alterações são fatores de risco para complicações infecciosas^{3, 11}. A medida de lactato é correlacionada à análise da perfusão. A hiperlactatemia é um marca-dor de severidade da hipoperfusão tissular e altos níveis são preditores de alta mortalidade¹⁰. O nível de lactato é associado como um discriminador de sobrevida. Níveis de lactato arterial > 3 mmol/L persistentes após 12 hs de admissão do paciente têm valor preditivo para morte e níveis

2. JUSTIFICATIVA A Neutropenia febril é uma complicação freqüente, principalmente induzida por quimioterapia em crianças com doenças oncológicas e pode evoluir para sepsis e choque séptico, os quais são emergências oncológicas. Identificar fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais em pacientes neutropênicos febris que podem estar associados a complicações infecciosas graves é importante para uma melhor abordagem terapêutica, diminuindo as taxas de mortalidade nestes pacientes. Conhecer o perfil destes pacientes que internam na UTI Pediátrica, que são pacientes de maior risco para complicações infecciosas, pode direcionar a uma rápida abordagem antimicrobiana, tratamento com fluidoterapia, oxigenioterapia e drogas vasoativas para estabilizar o paciente, diminuir as taxas de mortalidade e melhorar a sobrevida. A proposta de coletar dados relacionados ao tipo de doença do paciente com neutropenia febril internado na UTI Pediátrica Oncológica e dados relacionados à instabilidade hemodinâmica e respiratória pode facilitar a integração do contexto oncológico e de emergência pediátrica, o que facilita o entendimento e manejo de situações infecciosas graves.

HIPÓTESE:

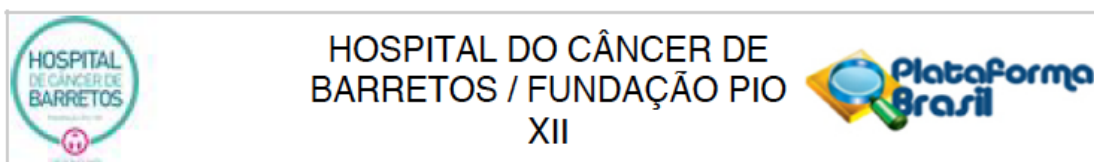
Não se aplica.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Pacientes de 0 a 18 anos com neutropenia febril com neoplasias, síndromes mielodisplásicas, podendo ou não estar em pós transplante de medula óssea, internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Oncológica do Hospital de Câncer Infanto-Juvenil de Barretos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Pacientes com doenças não oncológicas, pacientes acima de 18 anos, pacientes com neutropenia sem febre e pacientes sem neutropenia, mesmo que tenham infecções graves.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.596.116

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

Há o risco, mesmo que mínimo, de quebra acidental de sigilo sobre as informações pessoais dos participantes incluídos no estudo, mas os pesquisadores garantem manter a confidencialidade das informações e a privacidade dos participantes da pesquisa, assegurando que os dados da pesquisa não serão utilizados em prejuízo ou para a estigmatização das pessoas ou comunidades. Garante-se também a preservação do anonimato dos participantes, quando da divulgação da pesquisa.

BENEFÍCIOS:

O desenvolvimento deste estudo não resultará em benefícios diretos aos participantes, entretanto pode contribuir com a descrição de fatores de risco entre os pacientes que ainda serão diagnosticados com doenças oncológicas que evoluam com episódios de neutropenia febril

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- O pesquisador solicita a dispensa de TCLE mediante a seguinte justificativa: "Solicita-se perante este Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da utilização do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE para a realização deste projeto de pesquisa, tendo em vista que o mesmo utilizará dados secundários obtidos a partir de coleta retrospectiva de dados nos prontuários dos pacientes não incluindo modificação diagnóstica, terapêutica e/ou prognóstica, além de apresentar baixo risco aos possíveis participantes da pesquisa sendo estes resumidos a quebra acidental de sigilo das informações coletadas. Nestes termos, os autores comprometem-se a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas nas Resoluções 466 de 2012, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram adequadamente apresentados.

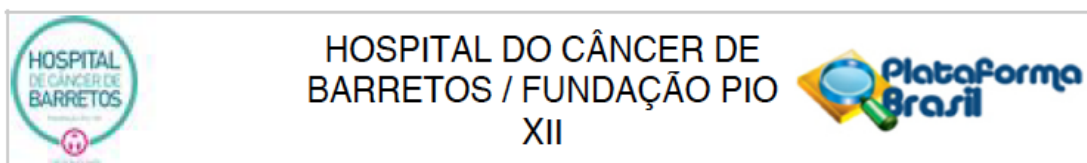
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.596.116

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 12/10/2018.
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de participantes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
4. Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o BIOBANCO para início do processamento.
5. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
6. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 1569/2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1099219.pdf	23/03/2018 17:10:03		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Dra_Andreia.pdf	23/03/2018 17:09:38	ANDREIA RIBEIRO PEREIRA AGUIAR DE PAULA	Aceito
Outros	Ficha_Perfil_Epidemiologico_UTI_verso_1.pdf	22/03/2018 10:47:52	ANDREIA RIBEIRO PEREIRA AGUIAR DE PAULA	Aceito
Outros	CADASTRO_PROJETO.pdf	22/03/2018 10:47:07	ANDREIA RIBEIRO PEREIRA AGUIAR DE PAULA	Aceito
Outros	MABIN.pdf	22/03/2018 10:46:54	ANDREIA RIBEIRO PEREIRA AGUIAR DE PAULA	Aceito
Outros	CIENCIA_ESTUDO.pdf	22/03/2018 10:46:19	ANDREIA RIBEIRO PEREIRA AGUIAR DE PAULA	Aceito
Declaração do Patrocinador	FINANCIAMENTO.pdf	22/03/2018 10:45:32	ANDREIA RIBEIRO PEREIRA AGUIAR DE PAULA	Aceito

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

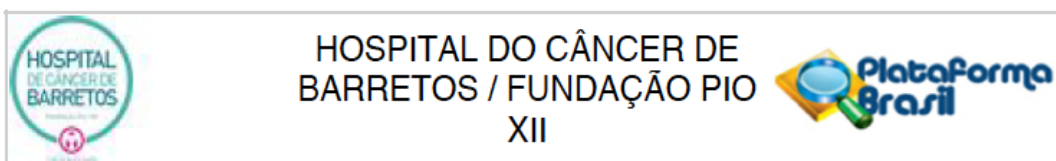
UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.596.116

Declaração de Pesquisadores	RESPONSABILIDADE.pdf	22/03/2018 10:45:17	ANDREIA RIBEIRO PEREIRA AGUIAR DE PAULA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_MESTRADO_V1.pdf	22/03/2018 10:44:57	ANDREIA RIBEIRO PEREIRA AGUIAR DE PAULA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BARRETOS, 12 de Abril de 2018

Assinado por:
Maicon Fernando Zanon da Silva
(Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br

ANEXO L– Tabela 9 A: Exames de imagem para diagnósticos clínicos nos primeiros e novos episódios de NF

Tabela 9 A - Exames de imagem para diagnósticos clínicos nos primeiros e novos episódios de NF.

	N	%
Primeiros episódios NF		
Rx de Tórax		
Não realizado	6	5,0
Normal	69	57,5
Alterado	45	37,5
Rx para comprovar PN		
Sim	37	30,2
Não	83	69,8
CT Tórax para comprovar PN		
Sim	36	30,0
Não	84	70,0
US para Colite		
Sim	15	12,5
Não	105	87,5
CT Abdome para Colite		
Sim	11	9,2
Não	109	90,8
ECO		
Sim	59	49,2
Não	61	50,8
Fração de Ejeção Baixa		
Sim	13	22,0
Não	46	78,0

continua na próxima página

Tabela 9 A - Exames de imagem para diagnósticos clínicos nos primeiros e novos episódios de NF.

Novos Episódios de NF	N	%
Rx de Tórax		
Não realizado	1	5
Normal	4	20
Alterado	15	75
Rx para comprovar PN		
Sim	15	75
Não	5	25
CT Tórax para comprovar PN		
Sim	9	45
Não	11	55
US para Colite		
Sim	3	85
Não	17	15
CT Abdome para Colite		
Sim	1	5
Não	19	95
ECO		
Sim	11	55
Não	9	45
Fração de Ejeção Baixa		
Sim	3	27,3
Não	8	72,7

Abreviações: Rx, Radiografia;CT, Tomografia;PN, Pneumonia; US, Ultrassom; ECO, Ecocardiograma; FE, fração de ejeção.

ANEXO M – Tabela 21 A: Análises univariadas de sobrevivência sem significância estatísticas

Tabela 21 A - Análises univariadas de sobrevivência sem significância estatísticas.

Características	Categorias	N	N de Eventos	Sobrevida Mediana (IC95%)	p valor
Gênero	Masculino	71	19	40(-)	0,63
	Feminino	49	17	26 (11,87; 40,12)	
Raça	Branços	66	22	26 (6,97; 45,02)	0,58
	Não Brancos	54	14	23 (12,69; 33,30)	
Origem do Paciente	CIA	28	8	27 (5,43; 48,57)	0,655
	Enfermaria	92	28	23 (12,31; 33,68)	
Tipo de doença	Tumor Hematológico	97	30	23 (8,95; 37,05)	0,711
	Tumor Sólido	23	6	27(-)	
Teve Recaída	Não	91	24	27 (21,31; 32,68)	0,067
	Sim	29	12	12 (5,54; 18,45)	
TMO	Não	105	34	23 (12,90; 33,09)	0,114
	Sim	15	2	31(-)	
Tempo de intervalo Qt e início da neutropenia	< 7dias	61	19	26 (10,32; 41,67)	0,516
	≥7dias	59	17	23 (12,27; 33,72)	
Classificação Estado Nutricional pelo IMC	Magreza	38	11	23 (15,56; 30,43)	0,946
	Eutrofia	74	22	27 (0,0; 56,8)	
	Sobrepeso/Obesidade	8	3	31 (-)	
Taquicardia	Não	18	4	17 (-)	0,988
	Sim	102	32	26 (17,14; 34,86)	
Taquipnéia	Não	62	18	26 (2,10; 49,89)	0,647
	Sim	58	18	23 (10,91; 35,08)	
Escala de Glasgow	=15	111	33	26 (14,11; 37,88)	0,446
	<15	9	3	40(-)	

continua na próxima página

Tabela 21 A (continuação)- Análises univariadas de sobrevivência sem significância estatísticas.

Características	Categorias	N	N de Eventos	Sobrevida Mediana (IC95%)	p valor
Hemoglobina	≤7g/dL	28	5	40(-)	0,167
	>7 a <10g/dL	80	28	23 (11,01; 34,98)	
	>10g/dL	12	3	—	
Leucócitos	≤500/mm ³	80	30	23 (11,60; 34,39)	0,237
	>500 e <1000/mm ³	16	1	—	
	>1000/mm ³	24	5	—	
Neutrófilos	≤100/mm ³	80	29	26 (14,37; 37,62)	0,326
	>100 e ≤500/mm ³	27	3	23 (6,37; 39,62)	
	>500/mm ³	13	4	17(-)	
Monócitos	≤100	92	32	26 (16,86; 35,13)	0,252
	>100	28	4	—	
Plaquetas	≤20000/mm ³	62	24	17 (10,70; 23,29)	0,121
	20000 a 50000/mm ³	28	8	27 (0,00; 58,34)	
	>50000/mm ³	30	4	31 (22,97; 39,02)	
PCR	<20	60	15	27 (-)	0,626
	20 a 40	46	14	18 (9,29; 26,70)	
	>40	14	7	26 (2,20; 49,79)	
Cálcio iônico	<0.9	14	6	23 --	0,869
	≥0.9 a 1,1	72	20	26 (15,32; 36,67)	
	≥1.1	27	5	40--	
INR	<1.4	77	19	26 (15,20; 36,79)	0,113
	≥1.4	41	16	23 (2,79; 43,20)	
Bilirrubina Total	≤1.5	85	25	26 (14,57; 37,42)	0,791
	>1.5	35	11	31 (7,51; 54,48)	
TGP	≤70	93	28	23 (12,89; 33,10)	0,96
	>70	27	8	—	

continua na próxima página

Tabela 21 A (continuação)- Análises univariadas de sobrevivência sem significância estatísticas.

Características	Categorias	N	N de Eventos	Sobrevida Mediana (IC95%)	p valor
Glicemia	≤70 mg/dL	3	1	—	0,634
	>70 mg/dL	117	35	26 (17,05; 34,94)	
Bicarbonato	<15	11	4	—	0,462
	≥15	109	32	26 (16,71; 35,28)	
Déficit de Base	<-2	73	24	26 (15,09; 36,90)	0,522
	≥-2	47	12	23 (8,85; 37,14)	
PaCO₂	<45	113	7	26 (13,73; 38,26)	0,947
	≥45	34	2	27 (-)	
Sódio	<135 mEq/L	43	17	18 (8,17; 27,83)	0,454
	135-140 mEq/L	54	14	23 (13,33; 32,67)	
	>140mEq/L	23	5	26 (1,97; 50,02)	
Potássio	<2.5 mEq/L	1	0	—	0,936
	2.5 a 4.5 mEq/L	106	32	—	
	>4.5 mEq/L	13	4	—	
Fósforo	≤2mg/dL	24	7	26 (12,13; 39,86)	0,537
	>2mg/dL	89	24	23 (12,64; 33,35)	
Cloro	<105 mEq/L	39	11	18 (-)	0,424
	≥105 mEq/L	68	20	27 (21,01; 32,98)	
Galactomanana	Negativa	50	15	31 (13,29; 48,70)	0,232
	Positiva	6	4	12 (7,19; 16,80)	
Culturas	Microrganismos Gram +	14	5	40	0,907
	Microrganismos Gram -	19	7	13	
FI identificado	Não	15	3	—	0,905
	Sim	85	33	26 (16,97; 35,02)	
F I identificado clinicamente	Não	65	22	26 (11,42; 40,57)	0,552
	Sim	55	14	23 (13,24; 32,73)	

continua na próxima página

Tabela 21 A (continuação) - Análises univariadas de sobrevivência sem significância estatísticas.

Características	Categorias	N	N de Eventos	Sobrevida Mediana (IC95%)	p valor
FI identificado por Microrganismo	Não	70	16	23 (12,93; 33,06)	0,797
	Sim	50	20	26 (10,18;41,81)	
Pneumonia	Não	65	18	31 (4,91; 57,09)	0,754
	Sim	55	18	26 (9,64; 42,35)	
Colite	Não	97	28	27 (13,27; 40,72)	0,936
	Sim	23	8	26 (10,95; 41,04)	
Infecção de Cateter	Não	107	32	26 (14,06; 37,93)	0,414
	Sim	13	4	40	
Infecção de CS	Não	87	21	26 (16,81; 35,18)	0,344
	Sim	33	15	15 (0,00; 30,82)	
Hemodiálise	Não	109	30	23 (15,08; 30,91)	0,753
	Sim	11	6	27 (24,98; 29,01)	

Abreviações: PaCO₂, Pressão arterial de Dióxido de Carbono; FI, Foco infeccioso; CS, Corrente sanguínea.