

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Ítala Alvarenga Gomes de Oliveira

Avaliação do perfil de atendimento de pacientes oncohematológicos admitidos com neutropenia febril no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Uberaba

2023

Ítala Alvarenga Gomes de Oliveira

Avaliação do perfil de atendimento de pacientes oncohematológicos admitidos com neutropenia febril no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito para obtenção do título de mestre.

Orientador: Helio Moraes de Souza

Coorientador: Fernanda Bernadelli De Vito

Uberaba

2023

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

O47a Oliveira, Ítala Alvarenga Gomes de  
Avaliação do perfil de atendimento de pacientes oncohematológicos admitidos com neutropenia febril no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro / Ítala Alvarenga Gomes de Oliveira. – 2023. 60 f. : tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2023

Orientador: Prof. Dr. Helio Moraes de Souza

Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Bernadelli De Vito

1. Neoplasias hematológicas. 2. Neutropenia febril. 3. Tratamento farmacológico. I. Souza, Helio Moraes de. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.15

Sônia Maria Rezende Paolinelli - Bibliotecária CRB-6/1191

ÍTALA ALVARENGA GOMES DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE ATENDIMENTO DE PACIENTES  
ONCOHEMATOLÓGICOS ADMITIDOS COM NEUTROPENIA FEBRIL NO HOSPITAL  
DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração "Medicina Translacional" (Linha de Pesquisa: Aspectos Clínicos, Diagnósticos E Terapêuticos Das Doenças) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Uberaba, 14 de dezembro de 2023

**Banca Examinadora:**

Dr. Helio Moraes de Souza - Orientador  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dra. Sarah Cristina Sato Vaz Tanaka  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dr. José Orlando Bordin  
Universidade Federal de São Paulo



Documento assinado eletronicamente por **HELIO MORAES DE SOUZA, Técnico-Administrativo em Educação**, em 20/02/2024, às 14:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 165, de 16 de junho de 2023](#).



Documento assinado eletronicamente por **SARAH CRISTINA SATO VAZ TANAKA, Técnico-Administrativo em Educação**, em 21/02/2024, às 15:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 165, de 16 de junho de 2023](#).



Documento assinado eletronicamente por **José Orlando Bordin, Usuário Externo**, em 23/02/2024, às 16:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 165, de 16 de junho de 2023](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.uftm.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.uftm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1193276** e o código CRC **A77818DA**.

Aos pacientes oncohematológicos,  
por tanta luta e resignação.

## AGRADECIMENTOS

Agradecer é a forma de compartilhar a felicidade da realização de um sonho e reconhecer que não caminhamos só. Assim, agradeço a Deus pela vida e pelas oportunidades. À toda minha família, por tanta confiança, carinho e amor incondicional. Em especial meu irmão, cuja dedicação à pesquisa científica me incentiva.

Ao meu orientador, Dr. Helio Moraes de Souza, cuja homenagem emérita traduz e releva toda sua trajetória.

À minha querida coorientadora, Fernanda Bernadelli De Vito, por tanto ensinamento e por acreditar que este trabalho seria possível, me conduzindo com leveza e maestria.

À Gabi Rodrigues, menina doce com futuro brilhante. Sua participação foi fundamental para conclusão deste projeto.

A toda equipe de hematologia e do laboratório de pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, amigos e mestres, que em qualquer momento se colocaram disponíveis para que hoje pudéssemos participar da conclusão deste trabalho, a minha gratidão.

Especialmente, agradeço ao professor e mestre, Dr. Leonardo Rodrigues de Oliveira, por tanto cuidado e envolvimento, com amor, aos pacientes oncohematológicos. Aprendemos muito com o senhor!

Dedico esta realização ao meu querido esposo e minhas queridas filhas, Cecília e Antonela. É por vocês que tento, a cada dia, ser uma pessoa melhor.

## RESUMO

A neutropenia febril (NF) é uma emergência clínica comum em pacientes oncohematológicos. O sucesso na gestão da NF requer o reconhecimento imediato da gravidade do diagnóstico. As diretrizes apontam para a importância da realização de uma triagem rápida e da estratificação de risco por meio de critérios validados. Todavia, ainda verificam-se altos índices de morbidade, mortalidade e custos relacionados à esta complicação. Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo descrever o perfil de atendimento de pacientes oncohematológicos admitidos com neutropenia febril no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, instituição de alta complexidade que contempla o atendimento especializado de pacientes oncohematológicos de Uberaba e região. Por meio da análise de prontuários a partir do ano 2018, envolvendo 67 pacientes em 120 eventos de NF e análise prospectiva através de entrevista clínica, com 11 pacientes em 21 eventos, visou-se traçar o perfil da assistência médica dos pacientes oncohematológicos com NF atendidos neste serviço, desde a assistência pré-hospitalar e buscar possíveis correlações entre o perfil do paciente e o tempo de procura de atendimento, a abordagem adotada e o desfecho. No que diz respeito as variáveis possivelmente preditoras de alta hospitalar ou óbito, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação as variáveis sexo, idade, escolaridade, procedência, parâmetros hematológicos, uso de fator estimulador de colônia de granulócitos, número de antibióticos e resultado da urocultura. Entretanto, percebeu-se que houve maior número de óbitos em paciente não brancos, que requereram múltiplos antibióticos associados a antifúngicos, com dessaturação periférica de oxigênio, com necessidade de permanência em leito de UTI e presença de bactérias gram negativas. A análise da associação de fatores clínicos e laboratoriais no tempo de espera para a procura de atendimento mostrou que o sexo, a cor da pele, a faixa etária, a procedência, nível de escolaridade, pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, neutropenia e dias de hospitalização não estavam associados ao tempo de espera para procura de atendimento médico. Quanto aos parâmetros clínicos e laboratoriais, observou-se que o maior tempo de espera esteve associado à necessidade de terapia intensiva e ao tipo de neoplasia, sendo maior em pacientes com linfoma. Na avaliação prospectiva, foi observado que a maior parte dos pacientes relataram que o tempo de atendimento inicial, na origem, ocorreu em até 30 minutos e que a transferência para a assistência de referência foi por meios próprios; que o tempo de transferência até chegar ao serviço de referência foi inferior a seis horas em 90% das vezes. Em todos os casos, os pacientes alegaram ter recebido, no serviço de referência, informações (escrita e verbal), sobre a conduta a tomarem em caso de febre. Contudo, em quase a metade das intercorrências a busca por assistência ocorreu após seis horas do início da

febre. Informaram, ainda, terem sido atendidos, na referência, na primeira meia hora, mais de três quartos que receberam antibioticoterapia dentro de uma hora e que foram internados em leito de isolamento. Em relação ao desfecho, foram registrados dois óbitos. Os resultados obtidos contribuíram para uma melhor compreensão da doença e dos processos diagnósticos e terapêuticos envolvidos na NF, esclarecendo as causas mais importantes de atraso no tratamento, o que permitirá o planejamento de ações que tenham impacto positivo no atendimento destes pacientes.

**Palavras-chave:** Neutropenia febril; oncohematologia; quimioterapia; antibioticoterapia

## ABSTRACT

Febrile neutropenia (NF) is a common clinical emergency in oncohematological patients. Successful management of NF requires immediate recognition of the severity of the diagnosis. The guidelines point to the importance of carrying out rapid screening and risk stratification using validated criteria. However, there are still high rates of morbidity, mortality and costs related to this complication. Given this scenario, the present study aimed to describe the care profile of oncohematological patients admitted with febrile neutropenia at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Triângulo Mineiro, a highly complex institution that provides specialized care for oncohematological patients in Uberaba and the region. Through analysis of medical records from 2018, involving 67 patients in 120 NF events and prospective analysis through clinical interviews, with 11 patients in 21 events, the aim was to outline the profile of medical care for oncohematological patients with NF treated. In this service, from pre-hospital care and looking for possible correlations between the patient's profile and the time taken to seek care, the approach adopted and the outcome. With regard to the variables possibly predictive of hospital discharge or death, there was no statistically significant difference between the groups in relation to the variables sex, age, education, origin, hematological parameters, use of granulocyte colony-stimulating factor, number of antibiotics and result of urine culture. However, it was noticed that there were a greater number of deaths in non-white patients, who required multiple antibiotics associated with antifungals, with peripheral oxygen desaturation, with the need to stay in an ICU bed and the presence of gram-negative bacteria. The analysis of the association of clinical and laboratory factors in the waiting time to seek care showed that sex, skin color, age group, origin, education level, blood pressure, heart rate, oxygen saturation, neutropenia and days of hospitalization were not associated with waiting time to seek medical care. Regarding clinical and laboratory parameters, it was observed that the longer waiting time was associated with the need for intensive therapy and the type of neoplasia, being greater in patients with lymphoma. In the prospective evaluation, it was observed that most patients reported that the initial care time, at the origin, took up to 30 minutes and that the transfer to the reference care was by their own means; that the transfer time to reach the reference service was less than six hours in 90% of the cases. In all cases, patients claimed to have received, at the reference service, information (written and verbal) about the course of action to take in case of fever. However, in almost half of the complications, the search for assistance occurred six hours after the onset of the fever. They also reported that more than three quarters received antibiotic therapy within an hour and were admitted to an isolation bed in the first half hour. Regarding the outcome, two deaths were recorded. The results obtained contributed to a better

understanding of the disease and the diagnostic and therapeutic processes involved in NF, clarifying the most important causes of delay in treatment, which will allow the planning of actions that have a positive impact on the care of these patients.

**Keywords:** Febrile neutropenia; oncohematologic; chemotherapy; antibiotic therapy

## LISTA DE SIGLAS

NF: Neutropenia febril

HC/UFTM: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

SMD: Síndrome Mielodisplásica

MASCC: *Multinational Association of Supportive Care of Cancer*

CAN: Contagem absoluta de neutrófilos

PS: Pronto Socorro

EUA: Estados Unidos da América

LMA: Leucemia Mielóide Aguda

LLA: Leucemia Linfóide Aguda

LDGCB: Linfoma difuso de grandes células B

LNH: Linfoma não-Hodgkin

TIH: Tempo de internação hospitalar

QT: Quimioterapia

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

G-CSF: Fator estimulador de colônia de granulócitos

TA: Tempo de antibiótico

PA: Pressão arterial

FC: Frequência cardíaca

Sat O2: saturação periférica de oxigênio

IV: intravenosa

BSA: antibióticos de amplo espectro

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 – Revisão de literatura .....	1
1.2 – Justificativa .....	9
1.3 – Hipótese .....	10
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	11
2.1 – Objetivo geral .....	11
2.2 – Objetivos específicos .....	11
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	12
<b>4 RESULTADOS</b> .....	13
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	30
<b>6 REFERÊNCIAS</b> .....	31
<b>ANEXO 1 – Protocolo institucional para manejo de neutropenia febril do HC/UFTM</b>	
<b>ANEXO 2 – Escore MASCC</b>	
<b>ANEXO 3 – Parecer consubstanciado do CEP</b>	
<b>APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE</b>	
<b>APÊNDICE B - Formulário de entrevista</b>	

## 1. INTRODUÇÃO

Desde o advento da quimioterapia citotóxica, no final da década de 1950, o prognóstico de pacientes com neoplasia melhorou, mas o aparecimento de neutropenia e sua relação com o risco de infecção se tornaram evidentes (PRACCHIA e COSTA, 2013). Especificamente, no final dos anos 1960 e início dos 1970, surgiram evidências de que a terapia antibacteriana empírica na ocorrência de neutropenia febril (NF) reduzia as mortes resultantes de infecção, em comparação com a espera pelos resultados dos ensaios de microbiologia e estabeleceu-se como estratégia comprovadamente salvadora de vidas (KENG e SEKERES, 2013).

Assim, a NF é considerada uma emergência oncológica que apresenta uma variedade de desfechos clínicos e requer atenção imediata para a avaliação e administração de antibióticos empíricos de amplo espectro.

### 1.1. Revisão da Literatura

A NF é definida por temperatura oral superior a 38,3°C ou duas leituras consecutivas superior a 38,0°C por 2 horas e uma contagem de neutrófilos inferior a 500/mm<sup>3</sup> ou entre 500- 1000/mm<sup>3</sup>, com tendência a queda para inferior a 500/mm<sup>3</sup> nas 48 horas subsequentes (PRACCHIA e COSTA, 2013). Pode ser considerada grave quando o valor é menor do que 500/μL e intensa quando menor do que 100/μL (TAPLITZ et al., 2018). Contudo, estudioso das diferentes causas de neutropenia, da Universidade de Washington, classifica as neutropenias em: leve (1 a 1,5 × 10<sup>9</sup>/L), moderada (< 0,5 × 10<sup>9</sup>/L) e grave: (< 0,5 × 10<sup>9</sup>/L) (DALE, 2016); enquanto outros autores consideram ainda a neutropenia severa ou intensa (< 0,1 × 10<sup>9</sup>/L) (BODEY et al., 1996; TAPLITZ et al., 2018).

A patogênese envolvida se relaciona principalmente ao efeito direto da quimioterapia (QT) nas barreiras de mucosas e no sistema imunológico, afeta tecidos de alta proliferação celular, de modo que, além de atuar nas células tumorais, outros tecidos do organismo são afetados, como medula óssea, cabelo e mucosa do trato digestivo (CERQUEIRA et al., 2022). Aspectos, estes, que expõem o doente a um maior risco de infecção e a febre se torna um sinal de grande relevância, pois outros sinais e sintomas decorrentes da inflamação geralmente estão diminuídas na neutropenia (FREIFELD et al., 2011).

Em termos de incidência, estudo realizado na Bélgica, observou que a febre ocorre em pelo menos um ciclo de quimioterapia, associado à neutropenia em cerca de 10%-50% de pacientes com tumores sólidos e em mais de 80% naqueles com malignidades hematológicas. Geralmente requer tratamento de 7-12 dias e custo diário estimado em U\$1,500.0 (KLASTERSKY, 2004). Em atualização, o mesmo autor reafirmou que pacientes com malignidades hematológicas apresentam risco aumentado de complicações infecciosas, sendo que mais de 80% dos episódios neutropênicos nesta população podem ser complicados por febre (KLASTERSKY, 2016). Estudo alemão, de 2019, demonstra risco de NF superior a 80% para pacientes com leucemia aguda e comparativamente baixo em pacientes com tumores sólidos (SCHMIDT-HIEBER et al., 2019).

O diagnóstico primário de leucemia em adultos foi associado a um custo médio mais alto de hospitalização por neutropenia em comparação a outros tipos de câncer, possivelmente por apresentarem o maior tempo médio de permanência hospitalar (TAI, 2017). Já entre pacientes idosos, os custos totais médios de assistência por episódio de NF foram maiores em pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) (~\$15.000) (SHULING, 2019). Em outro estudo, pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Síndrome mielodisplásica (SMD) 65,7% das internações hospitalares foram devidas à NF, ao passo que Linfoma Difuso de grandes células B (LDGCB) foi de 34,5% (ALI, 2017).

A eficácia do tratamento da NF melhorou significativamente, como evidenciado pela diminuição das taxas de mortalidade desde a década de 1970. Dentro da década de 1960, estudos documentaram taxas de mortalidade de 90% dos pacientes em NF com bacteremia causada por bacilos gram-negativos. Desde a implementação da cobertura antibacteriana empírica, a mortalidade caiu drasticamente para 9,5% nos Estados Unidos da América (EUA) entre 1995 e 2000 (KENG e SEKERES, 2013). Atualmente, no Brasil, a taxa de mortalidade é de 8,3% (GUARANA et al., 2019).

Contudo, as taxas de mortalidade variam com o diagnóstico, sendo de 8% em pacientes com tumores sólidos, 8,9% em pacientes com linfoma e 14,3% em pacientes com SMD e leucemias agudas (KENG e SEKERES, 2013). Conforme Legrand e colaboradores, a taxa de mortalidade pode atingir 11% e no cenário de sepse grave ou choque séptico chegar a 50% (LEGRAND et al., 2012). Nos EUA, O' Horo e colaboradores (2019), revelam mortalidade média de 14,3% em malignidades

hematológicas; enquanto PESESKI e colaboradores (2020), observaram que, em pacientes com leucemia aguda, a taxa de mortalidade por NF era de 9,3%.

Para uma adequada abordagem do paciente com NF, faz-se necessário uma adequada estratificação de risco. Demonstra-se que características, como idade avançada (>65 anos), comorbidades, hipotensão, desidratação, doença pulmonar obstrutiva crônica, malignidade hematológica e status performance de pacientes internados estão associadas a alto risco de complicações clínicas potencialmente graves e a ausência de tais características podem identificar pacientes de baixo risco (DANIELS et al., 2019). A maioria das malignidades hematológicas colocam automaticamente o paciente em uma categoria de risco mais elevado (TAPLITZ et al, 2018). Outros fatores de risco para o desenvolvimento de NF são idade, sexo feminino e estado nutricional (NEWBURGER et al, 2013). Para completar a avaliação do risco geral de um paciente, os aspectos psicossociais devem ser abordados. Fatores como declínio cognitivo, problemas com o acesso aos cuidados de saúde e o potencial risco de isolamento social estão frequentemente relacionados e podem associar-se à má adesão terapêutica, sobretudo relevante em países em desenvolvimento (PESESKI et al, 2020).

Com a introdução de medicamentos modificadores da doença, como os agentes hipometilantes, como a azacitidina e a decitabina, os pacientes com SMD, por exemplo, são agora tratados de forma mais agressiva, resultando em aumento da susceptibilidade a infecções e um risco maior de NF (TAPLITZ et al, 2018). Ainda, pacientes com LMA apresentam déficits qualitativos e quantitativos nos granulócitos que predispõem a infecções bacterianas e fúngicas. Já a leucemia linfoblástica aguda (LLA) resulta em déficits qualitativos nos linfócitos, resultando em hipogamaglobulinemia e redução da imunidade mediada por células, predispondo a infecções bacterianas e virais, bem como fúngicas. Os regimes quimioterápicos muitas vezes agravam estes déficits, resultam em períodos prolongados de neutropenia grave e perturbam as barreiras de mucosas, ampliando o risco de infecção (LOGAN, 2020).

Adicionalmente, terapias imuno-direcionadas, em uso crescente para o tratamento da leucemia aguda, atuam em muitos alvos diferentes e com um conseqüente risco teórico de infecções, já havendo evidências crescentes de associação de alguns agentes com a suscetibilidade à infecção (LOGAN et al, 2020). A maioria dos pacientes com leucemia aguda na indução da remissão e as terapias de consolidação, pós-remissão, desenvolvem mais episódios de NF (TAPLITZ et al, 2018).

O foco de infecção é particularmente determinado pela sua duração e pelo seu grau/profundidade (O' HORO et al., 2019). Os regimes de quimioterapia para pacientes com linfomas ou tumores sólidos são principalmente associados a uma duração de neutropenia  $\leq 7$  dias e a um risco baixo ou moderado ( $<30\%$ ) para NF, em contraste aos pacientes com leucemia aguda (KLASTERSKY, 2016).

Estando o paciente neutropênico, e ainda com suas barreiras fisiológicas muitas vezes danificadas pelo tratamento, torna-se fácil para os agentes infecciosos ultrapassarem a barreira em direção ao sangue e dele alcançar os diferentes órgãos. Apesar disso, apenas 20-30% dos episódios febris têm as infecções clinicamente documentadas (KENG e SEKERES, 2013). Na Espanha, a existência de foco infeccioso foi detectada em 20-30% dos casos (10-25% com hemoculturas positivas) (MARTINEZ et al., 2018). Na Argentina, foi demonstrado que em menos de um terço dos casos um microrganismo causador é identificado após hemocultura (PARODI, 2019). Também corroborado por estudo brasileiro, cuja identificação de foco infeccioso ocorreu em 27,9% (GUARANA, 2019). Na Alemanha, 25 a 30% das infecções são microbiologicamente e clinicamente documentadas (SCHMIDT-HIEBER et al., 2019) e nos EUA, cerca de 40% dos pacientes neutropênicos com LMA apresentaram alterações microbiologicamente confirmadas (PESESKI, 2020).

O espectro de patógenos bacterianos mais comumente isolados de pacientes com NF na década de 1960 eram de espécies gram-negativas. Esse perfil se modificou e, desde a década de 1990, as bactérias gram-positivas são identificadas em maior frequência nestes pacientes (KENG e SEKERES, 2013). Estas, tornaram-se predominantes na maioria das regiões industrializadas, com os países menos desenvolvidos ainda mostrando uma predominância de bactérias Gram-negativas. Apesar dessa prevalência, são os gram-negativos que geram a maioria dos quadros de sepse grave e choque séptico (PRACCHIA e COSTA, 2013). Contudo, na última década, a maioria dos centros relata taxas semelhantes de bacteremia Gram-positiva e Gram-negativa em pacientes com NF (BAUGH, 2019).

Deve-se considerar a suspeita de neutropenia febril na triagem de todo paciente com febre que procura atendimento médico de emergência dentro de seis semanas após receber quimioterapia. Contudo, não identificando o foco da infecção e mesmo tendo o resultado da cultura negativo, os médicos devem supor que a febre nesses pacientes seja resultado de uma infecção (TAPLITZ et al., 2018). Um estudo nos USA, foi mostrado que o microrganismo foi identificado em 20 a 25% das NFs e que em outros 20 a 25% o

foco infeccioso foi documentado, apesar da não confirmação microbiológica (NESTOR E ROLSTON, 2013), o que reforça a necessidade da antibioticoterapia.

Assim, o sucesso na gestão da NF requer o reconhecimento imediato da gravidade do diagnóstico. Esses pacientes devem ter atendimento rápido, devendo a avaliação ocorrer em 15 minutos e a primeira administração da terapia intra-hospitalar deve ser dentro de uma hora da admissão (KENG e SEKERES, 2013). Schmidt-Hieber e colaboradores reforçam que o tratamento antimicrobiano deve ser iniciado imediatamente (dentro de no máximo uma hora) após medidas diagnósticas apropriadas terem sido concluídas e que o atraso no tratamento pode aumentar a mortalidade, especialmente em pacientes com sepse (SCHMIDT-HIEBER et al., 2019). Pacientes que são atendidos na clínica ou no setor de emergência para NF e cujo grau de risco ainda não foi determinado como alto ou baixo dentro de uma hora, devem receber uma dose inicial de terapia antimicrobiana intravenosa (IV) e ajustar a conduta, se pertinente, após concluída a avaliação (TAPLITZ et al., 2018).

O tempo para administração do antibiótico já é sabidamente um elemento de grande importância no prognóstico do paciente com NF e o atraso na sua administração tem sido associado a prolongamentos significativos da internação e aumento da morbimortalidade. Estudos demonstram que, a cada hora de atraso na administração de antibioticoterapia, aumenta a mortalidade intra-hospitalar em 16%, ao passo que o gerenciamento precoce reduz significativamente as chances de mortalidade em 33% (NAUROIS et al., 2010). Ainda, uma hora de atraso na administração de antibióticos resulta em um aumento de aproximadamente oito horas na duração de internação hospitalar (PERRON et al., 2014). Um estudo de coorte prospectivo mostrou que, a cada uma hora de atraso na terapia, o risco de mortalidade nos próximos 28 dias aumenta cerca de 18%. Em contrapartida, a administração precoce de antibióticos foi associada a maior sobrevida em pacientes com neutropenia febril (ROSA e GOLDANI, 2014).

Os dados sobre o tempo de administração do antibiótico são escassos, com destaque para dois estudos relevantes. Perron e colaboradores (2014) encontraram uma associação significativa na análise multivariada entre o tempo de administração (TA) e o tempo de internação, mas não mortalidade ou permanência em UTI. Rosa e Goldoni (2014), encontraram uma relação significativa entre TA e mortalidade em 28 dias, e uma diferença significativa na mortalidade em 28 dias com  $TA \leq 30$  minutos em comparação com 31 a 60 minutos (6,4% versus 27,2%, respectivamente), para uma população de pacientes internados.

Fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) são usados para reduzir a duração de neutropenia e a ocorrência de NF. O benefício relativo do G-CSF como profilaxia provavelmente pode ser maior para pacientes com risco intermediário (20-40%) para infecções (SCHMIDT-HIEBER et al., 2019). Em pacientes com LMA e SMD evita-se o uso de fatores de crescimento naqueles com excesso de blastos, pois esses agentes têm o potencial de elevar ainda mais a porcentagem de blastos (SEKERES, 2013). O uso terapêutico de G-CSF é recomendado em pacientes com alto risco de complicações infecciosas, como neutropenia intensa ( $<0,1 \times 10^9/L$  por  $>10$  dias), idade  $>65$  anos, doença subjacente não controlada, pneumonia, hipotensão, falência de múltiplos órgãos ou infecção fúngica invasiva (SCHMIDT-HIEBER et al., 2019).

Considerando a grande heterogeneidade das populações de pacientes com NF, os esforços continuam a ser feitos para dividir os pacientes em baixo e alto risco de complicações graves e caracterizar cada subpopulação. Esses esforços terão implicações importantes em termos de gestão. Estratégias de tratamento para pacientes de baixo risco podem ser simplificadas, feito em nível ambulatorial, de acordo com o julgamento clínico, sem comprometer a eficácia (KLAustersky, 2004).

Existem vários escores propostos e fatores validados, como parte do processo de seleção do nível de atendimento médico, seja ambulatorial ou hospitalar. Dentre eles, destaca-se escore MASCC (*Multinational Association of Supportive Care of Cancer*). Desenvolvido para identificar pacientes com NF com baixo risco de complicações, graves ou morte, as diretrizes recomendam que ele possa ser usado para identificar pacientes que podem ser manejados em ambiente ambulatorial (KLAustersky, 2016). No entanto, a aplicação do escore MASCC não parece estar resultando em menos hospitalizações. A experiência do mundo real indica que o escore MASCC é muito lento para ser usado em medicina de emergência da vida real e é impreciso, com um valor preditivo de 83% (BAUGH, 2019).

Além disso, é necessário avaliar fatores logísticos e psicossociais dos pacientes candidatos a tratamento ambulatorial (TAPLITZ et al., 2018). Os pacientes com NF elegíveis para alta e tratamento ambulatorial também devem atender aos seguintes requisitos psicossociais e logísticos: residência  $\leq 1$  hora ou  $\leq 30$  milhas (48 km) da clínica ou hospital; capacidade de cumprir os requisitos logísticos, incluindo visitas frequentes à clínica; familiar ou cuidador em casa 24 h/dia; acesso a telefone e transporte 24h/dia e ausência de histórico de descumprimento aos protocolos de tratamento (TAPLITZ et al., 2018).

No que tange ao tratamento, é necessária a internação para antibioticoterapia empírica intravenosa em pacientes de alto risco. É recomendado monoterapia com um agente  $\beta$ -lactâmico anti-pseudomonas e outros antimicrobianos podem ser adicionados no esquema inicial para tratamento de complicações ou se houver suspeita de resistência (FREIFELD et al., 2011) (TAPLITZ et al., 2018). Em casos de febre persistente (mais de 4 dias), deve-se considerar a adição de um antifúngico dado o alto risco de infecções fúngicas em pacientes com neutropenia com duração superior a 7 dias e febre persistente (MARTINEZ et al., 2018). Por outro lado, pacientes candidatos à gestão ambulatorial devem ter terapia empírica oral com fluoroquinolona mais amoxicilina/clavulanato, porém a primeira dose da terapia deve ser administrada na clínica e os pacientes devem ser observados por no mínimo 4 horas antes de receber alta (TAPLITZ et al., 2018).

A terapia empírica com antibióticos de amplo espectro (BSA) é universalmente recomendada em pacientes com NF. No entanto, não há consenso sobre a duração do tratamento empírico quando os pacientes melhoram clinicamente e nenhuma etiologia infecciosa é identificada. As diretrizes da Conferência Europeia sobre Infecções em Leucemia defendem a redução escalonada após 48 horas se nenhuma infecção for identificada, independentemente da duração prevista da neutropenia. Estudos concluíram que a redução da escalonada para profilaxia em pacientes com resolução da febre e sem infecção documentada após 48 a 72 horas, não leva a um aumento significativo de infecções bacterianas subsequentes, descompensação clínica ou complicações intra-hospitalares (LOGAN, 2020).

É importante ressaltar que medidas preventivas contra infecções podem ser adotadas em pacientes de alto risco e inclui terapia preventiva de amplo espectro direcionadas para os agentes patogênicos mais comuns. Além disso, componentes adicionais de prevenção de doenças infecciosas podem ser adotados, como a vacinação e a minimização de potenciais exposições a patógenos oportunistas (BADEN et al., 2016).

Portanto, a NF é considerada uma emergência médica, que apresenta uma variedade de desfechos clínicos e requer atenção imediata para a avaliação e administração de antibióticos empíricos de amplo espectro. O tempo para o início da terapia antimicrobiana eficaz foi reportado como o único preditor de resultado mais confiável entre pacientes com sinais precoces de sepse (ALSHARAWNEH et al., 2020).

Além do aperfeiçoamento no manejo destes pacientes nos serviços de saúde, é vital educar os pacientes ambulatoriais para monitorar seus sintomas, incluindo a temperatura corporal, fornecendo instruções claras por escrito sobre quando e como entrar em contato com o serviço de saúde adequado (KLASTERSKY et al., 2016). Ademais, políticas locais eficazes são essenciais para garantir uma resposta rápida sempre que houver suspeita de NF e em um setor de emergência, protocolos claros devem ser disponibilizados para gerenciar esses pacientes de forma adequada (BADEN et al., 2016).

Assim, a neutropenia febril continua associada à morbidade, mortalidade e custos substanciais, o que acarreta uma carga significativa ao paciente individual e ao sistema de saúde como um todo, sendo necessários maiores esforços para reduzir os riscos e complicações associadas à doença.

## **1.2. Justificativa**

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC/UFTM) é um hospital de alta complexidade, localizado em Uberaba, Minas Gerais, que contempla o atendimento especializado de pacientes oncohematológicos da cidade e da região.

Até o presente momento, não existem estudos avaliando o perfil do atendimento de pacientes com NF do HC/UFTM, desde a assistência pré-hospitalar até o desfecho. Essas informações nos permitiriam avaliar os protocolos existentes e sua adequada aplicação, bem como propor treinamento direcionado às inadequações. Portanto, pelo reconhecimento de que a NF se trata de uma emergência médica, cuja agilidade na procura do serviço de saúde e na intervenção terapêutica são essenciais e indispensáveis, esse estudo visa traçar o perfil da assistência médica aos pacientes oncohematológicos com NF atendidos neste Serviço, o que possibilitará um aprimoramento no atendimento dos mesmos.

### **1.3. Hipótese**

O menor nível sociodemográfico reflete na demora do atendimento dos pacientes com neutropenia febril atendidos no HC/UFTM influenciando negativamente no seu desfecho clínico.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar as características sócio-demográfica, epidemiológica, clínica, laboratorial e perfil de atendimento de pacientes oncohematológicos admitidos com neutropenia febril e verificar possíveis associações com desfecho clínico.

### **2.2. Objetivos específicos**

1. Caracterizar o perfil sociodemográfico, clínico e laboratorial dos pacientes com neutropenia febril atendidos no HC/UFTM.

2. Avaliar a associação de parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais com o desfecho clínico dos pacientes com neutropenia febril.

3. Investigar a associação de parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais com o tempo de procura para atendimento dos pacientes com neutropenia febril.

4. Esclarecer motivações que resultaram em eventuais atrasos na procura à assistência médica de pacientes com neutropenia febril.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, dividido em duas etapas: a primeira uma avaliação retrospectiva, observacional, descritiva e transversal e uma segunda, prospectiva, observacional e descritiva realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Para a primeira etapa, foram avaliadas internações de pacientes com neutropenia febril do setor de oncohematologia no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022, a partir de dados de prontuários físico e eletrônico, levantados por dois revisores independentes. Foram incluídas nesta etapa 120 internações hospitalares referentes a 67 pacientes com diagnóstico oncohematológico, motivadas por neutropenia febril, segundo critérios do protocolo institucional (Anexo 01), e com idade superior a 18 anos. Foram coletadas variáveis sócio-demográficas, epidemiológicas e clínicas, tais como: idade, sexo, raça, escolaridade, profissão, procedência, tipo de neoplasia hematológica, exame clínico, hemograma de admissão, conduta terapêutica, agente etiológico identificado em culturas, ajuste de prescrição, intercorrências, tempo de internação e desfecho. Todos os pacientes foram avaliados, quanto a classificação de risco, segundo o escore MASCC (Anexo 02). Face às características socioepidemiológicas dos nossos pacientes e o fato de que um número substancial destes residem entre 83 e 240 Km do hospital de referência, consideramos como neutropenia leve neutrófilos entre  $1$  a  $1,5 \times 10^9/L$ .

Na segunda etapa, foram avaliados prospectivamente pacientes oncohematológicos internados com neutropenia febril no HC/UFTM, também com idade superior a 18 anos, no período de setembro de 2022 a julho de 2023, através de entrevista clínica. Os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) e o projeto foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (CAAE: 60893722.2.0000.8667) (Anexo 03). Nesta etapa foram incluídas 21 entrevistas referentes a 11 pacientes, com finalidade de esclarecer motivações que resultaram em eventuais atrasos na procura à assistência médica, conforme formulário em anexo (Apêndice B).

Os resultados foram compilados em planilha eletrônica. As variáveis foram analisadas a partir de estatística descritiva, apuração de frequências, medidas descritivas e teste de associação qui-quadrado, com nível de significância de 5%.

#### 4. RESULTADOS

**Artigo Científico submetido à revista Medicina (Ribeirão Preto) ISSN 2176-7262  
(versão online) ISSN 0076-6046 (versão impressa)**

##### FOLHA DE ROSTO

**Título: Associação de parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais com o tempo de procura para atendimento e desfecho de pacientes com neutropenia febril.**

**Title: Association of sociodemographic, clinical and laboratory parameters with time spent seeking care and outcome of patients with febrile neutropenia.**

**Título abreviado/resumido no idioma da submissão: Abordagem clínico-laboratorial na neutropenia febril**

**Nome completo dos autores: Ítala Alvarenga Gomes de Oliveira,<sup>1</sup> Gabriela Rodrigues Andrade,<sup>1</sup> Gilberto de Araújo Pereira,<sup>2</sup> Fernanda Bernadelli De Vito,<sup>1</sup> Helio Moraes-Souza<sup>1</sup>.**

**Afiliação:**

**1. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Departamento de Clínica Médica, Uberaba, MG, Brasil.**

**2. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Departamento de Enfermagem Em Educação e Saúde Comunitária, Uberaba, MG, Brasil.**

**Titulação:**

**Ítala Alvarenga Gomes de Oliveira: médica, especialista em Hematologia e Hemoterapia, mestranda em Ciências da Saúde. ORCID: 0000-0001-7465-2165**

**Gabriela Rodrigues Andrade: aluna de graduação em Medicina. ORCID: 0000-0002-4544-1139**

**Gilberto de Araújo Pereira: estatístico, docente na UFTM, doutorado. ORCID: 0000-0002-9149-6368**

**Fernanda Bernadelli De Vito: biomédica, tecnóloga em Ciências da Saúde, doutorado. ORCID: 0000-0002-7407-4972**

**Helio Moraes-Souza: médico, especialista em Hematologia e Hemoterapia, docente na UFTM, doutorado. ORCID: 0000-0001-8049-348X**

**Indicação sobre as contribuições específicas de cada autor para o trabalho submetido, inserindo as iniciais dos autores envolvidos em cada uma das tarefas listadas. Assim, conforme descrito em REQUISITOS DE AUTORIA: Ítala Alvarenga Gomes de Oliveira e Gabriela Rodrigues Andrade participaram da coleta e análise dos dados e da elaboração do artigo, Gilberto de Araújo Pereira participou da análise e discussão dos resultados, Fernanda Bernadelli De Vito e Helio Moraes-Souza participaram da análise e discussão dos resultados e da elaboração do artigo.**

Fontes de apoio ou financiamento que contribuíram para o desenvolvimento do trabalho: **Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).**

## **ARTIGO ORIGINAL**

**Título: Associação de parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais com o tempo de procura para atendimento e desfecho de pacientes com neutropenia febril.**

### **Resumo:**

A neutropenia febril (NF) é uma emergência clínica frequente em pacientes oncohematológicos e um dos principais obstáculos no manejo dos pacientes é o atraso na administração da antibioticoterapia, cujas diretrizes mais recentes recomendam uma triagem rápida, a estratificação de risco e o pronto início da antibioticoterapia. Contudo, na prática, persistem taxas alarmantes de morbidade, mortalidade e gastos relacionados à doença. Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo avaliar o impacto do momento de início da antibioticoterapia na evolução clínica de pacientes oncohematológicos internados com NF. Por meio da análise de prontuários do ano de 2018 a 2022, envolvendo 67 pacientes em 120 eventos de NF e estudo prospectivo através de entrevista clínica, de 11 pacientes em 21 eventos, No estudo prospectivo, observou-se que quanto às variáveis possivelmente preditoras de alta hospitalar ou óbito, não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo, idade, escolaridade, procedência, parâmetros hematológicos, uso de fator estimulador de colônia de granulócitos, número de antibióticos ou associação com antifúngico e o resultado da cultura de urina. Porém, houve número significativamente maior de óbitos em pacientes não brancos, com dessaturação periférica de oxigênio, necessidade de permanência em unidade de terapia intensiva e presença de bactérias gram-negativas. Em relação aos parâmetros clínicos e laboratoriais, o maior tempo de espera esteve associado à necessidade de terapia intensiva e ao tipo de câncer, sendo maior em pacientes com linfoma. Na avaliação prospectiva, a maior parte dos pacientes relataram que o tempo de atendimento inicial, na origem, ocorreu em até 30 minutos; que a transferência para a assistência de referência foi por meios próprios e que o tempo de transferência foi inferior a seis horas em 90% das vezes. Todos os pacientes alegaram ter recebido, no serviço de referência, informações (escrita e verbal), sobre a conduta a tomarem em caso de febre. Contudo, em quase a metade das intercorrências a busca por assistência ocorreu após seis horas do início da febre. Informaram, ainda, terem sido atendidos na primeira meia hora, mais de três quartos que receberam antibioticoterapia dentro de uma hora e que foram internados em leito de isolamento. Em relação ao desfecho, foram registrados dois óbitos. Os resultados obtidos contribuíram para uma melhor compreensão da doença e dos processos diagnósticos e terapêuticos envolvidos na NF, esclarecendo as causas mais importantes de atraso no tratamento, o que permitirá o planejamento de ações que tenham impacto positivo no atendimento destes pacientes.

**Palavras-chave:** Neutropenia febril; oncohematologia; quimioterapia; antibioticoterapia.

### **Summary:**

Febrile neutropenia (NF) is a frequent clinical emergency in oncohematological patients and one of the main obstacles in patient management is the delay in the administration

of antibiotic therapy, the most recent guidelines of which recommend rapid screening, risk stratification and prompt initiation of antibiotic therapy. . However, in practice, alarming rates of morbidity, mortality and expenses related to the disease persist. Given this scenario, the present study aimed to evaluate the impact of the moment in which antibiotic therapy is started on the clinical evolution of oncohematological patients hospitalized with NF. Through the analysis of medical records from 2018 to 2022, involving 67 patients in 120 NF events and a prospective study through clinical interviews, of 11 patients in 21 events. hospital discharge or death, there was no statistically significant difference regarding sex, age, education, origin, hematological parameters, use of granulocyte colony-stimulating factor, number of antibiotics or association with antifungals and the result of urine culture. However, there was a significantly higher number of deaths in non-white patients, with peripheral oxygen desaturation, the need to stay in an intensive care unit and the presence of gram-negative bacteria. In relation to clinical and laboratory parameters, the longer waiting time was associated with the need for intensive therapy and the type of cancer, being greater in patients with lymphoma. In the prospective evaluation, most patients reported that the initial care time, at origin, took up to 30 minutes; that the transfer to the reference assistance was by own means and that the transfer time was less than six hours in 90% of the cases. All patients claimed to have received, at the reference service, information (written and verbal) about the course of action to take in case of fever. However, in almost half of the complications, the search for assistance occurred six hours after the onset of the fever. They also reported that they were treated within the first half hour, more than three quarters of whom received antibiotic therapy within an hour and who were admitted to an isolation bed. Regarding the outcome, two deaths were recorded. The results obtained contributed to a better understanding of the disease and the diagnostic and therapeutic processes involved in NF, clarifying the most important causes of delay in treatment, which will allow the planning of actions that have a positive impact on the care of these patients.

**Keywords:** Febrile neutropenia; oncohematology; chemotherapy; antibiotic therapy.

## 1. Introdução

Desde o advento da quimioterapia citotóxica, no final da década de 1950, o prognóstico de pacientes com neoplasia melhorou, mas o aparecimento de neutropenia febril (NF) e sua relação com o risco de infecção se tornaram evidentes.<sup>1</sup> A patogênese envolvida na NF se relaciona principalmente ao efeito direto da quimioterapia nas barreiras de mucosas e no sistema imunológico, favorecendo a invasão, mas também pode estar relacionada com a própria doença oncológica ocasionando falhas nas defesas do paciente.<sup>2</sup>

A terapia citotóxica afeta tecidos de alta proliferação celular, de modo que, além de atuar nas células tumorais, outros tecidos do organismo são afetados, como medula óssea, cabelo e mucosa do trato digestivo.<sup>3</sup> Uma vez que a capacidade de desenvolver uma resposta inflamatória adequada está prejudicada, o espectro de manifestações clínicas que permitem suspeitar de um processo infeccioso também está comprometido, sendo a febre frequentemente o único indicador.<sup>4</sup> A progressão da infecção em pacientes neutropênicos pode ser rápida, para a qual a administração precoce de tratamento empírico é crucial, mesmo antes de confirmar qualquer fonte infecciosa.

O sucesso na gestão da NF requer o reconhecimento imediato da sua gravidade. Esses pacientes devem ter atendimento rápido, devendo a avaliação ocorrer em 15 minutos da admissão e a primeira administração da terapia intra-hospitalar deve ser dentro da primeira hora.<sup>5</sup> O atraso na administração de antibióticos tem sido associado a prolongamentos significativos da internação e aumento da morbimortalidade. Estudos demonstram que a cada hora de atraso na administração de antibioticoterapia aumenta a mortalidade intra-hospitalar em 16%, ao passo que o gerenciamento precoce reduziu significativamente as chances de mortalidade (em 33%).<sup>6</sup> Ainda, uma hora de atraso na administração de antibióticos resulta em um aumento de aproximadamente oito horas na duração de internação hospitalar.<sup>7</sup> Um estudo de coorte prospectivo mostrou que, a cada uma hora de atraso na terapia, o risco de mortalidade nos próximos 28 dias aumenta cerca de 18%. Em contrapartida, a administração precoce de antibióticos foi associada a maior sobrevida em pacientes com neutropenia febril.<sup>8</sup>

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC/UFTM) é um hospital de alta complexidade, localizado em Uberaba, Minas Gerais, que contempla o atendimento especializado de pacientes oncohematológicos da cidade e da região. Até o presente momento, não existem estudos avaliando o perfil do atendimento de pacientes com NF do HC/UFTM, desde a assistência pré-hospitalar até o desfecho. Informações obtidas de tais estudos nos permitiriam avaliar o nível de eficácia e de conformidade aos protocolos existentes, apontar eventuais falhas e ainda propor treinamento direcionado às inadequações identificadas. Portanto, pelo reconhecimento de que a NF se trata de uma emergência médica, em que a agilidade na procura do serviço de saúde e na intervenção terapêutica são essenciais e indispensáveis, esse estudo visa traçar o perfil da assistência prestada aos pacientes oncohematológicos com NF atendidos neste Serviço, o que possibilitará o aprimoramento no atendimento aos mesmos.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo observacional, realizado no HC/UFTM, dividido em duas etapas: a primeira uma avaliação retrospectiva, observacional, descritiva e transversal e uma segunda, prospectiva, observacional e descritiva. Na primeira etapa, foram avaliadas as internações de pacientes com neutropenia febril do setor de oncohematologia no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022, a partir de

dados de prontuários físico e eletrônico, levantados por dois revisores independentes. Foram incluídas nesta etapa 120 internações referentes a 67 pacientes, com admissão hospitalar motivada por neutropenia febril, segundo critérios de Tai e colaboradores (2017), e com idade superior a 18 anos. Foram coletadas variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas, tais como idade, sexo, raça, escolaridade, profissão, procedência, tipo de neoplasia hematológica, exame clínico, hemograma de admissão, conduta terapêutica, agente etiológico identificado em culturas, prescrição e eventuais ajustes, intercorrências, tempo de internação e desfecho.

Na segunda etapa, foram avaliados prospectivamente pacientes oncohematológicos internados com neutropenia febril no HC/UFTM, também com idade superior a 18 anos, no período de setembro de 2022 a julho de 2023, por meio de entrevista clínica. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UFTM (CAAE: 60893722.2.0000.8667) e os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo. Nesta etapa foram incluídas 21 entrevistas referentes a 11 pacientes, com finalidade de esclarecer motivações que resultaram em eventuais atrasos na procura à assistência médica.

Os resultados foram compilados em planilha eletrônica e as variáveis foram analisadas a partir de estatística descritiva, apuração de frequências, medidas descritivas e teste de associação (qui-quadrado), com nível de significância de 5%.

### **3. Resultados**

#### **3.1. Caracterização do perfil sociodemográfico, clínico e laboratorial dos pacientes na avaliação retrospectiva**

No período de 01 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022, ocorreram 724 internações do setor de oncohematologia no HC/UFTM. Destas, 120 eram referentes à neutropenia febril, em um total de 67 pacientes. A maioria destes pacientes era do sexo masculino (62,68%), branca (59,70%) e era procedente de Uberaba/MG (50,75%). Quanto à escolaridade, 40,30% tinham 1º grau e 41,79% o 2º ou 3º graus. Quanto ao tipo de neoplasia hematológica, a maioria dos casos apresentava leucemia mieloide aguda (LMA) subtipo não promielocítica (32,83%), seguida de linfomas (25,40%), leucemia linfóide aguda (LLA) (13,43%), mieloma múltiplo (10,44%), síndrome mieloproliferativa (10,44%) e leucemia promielocítica (7,46%). Das 120 ocorrências de NF atendidas no período, 53 foram registradas em pacientes de Uberaba (1,36/paciente) e 57 de outras cidades (2,39/paciente).

Quanto à estabilidade clínica avaliada na chegada à assistência médica da referência por meio da aferição dos sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio). Em 37,50% dos atendimentos, os pacientes apresentaram-se hipotensos, 55,80% taquicárdicos e 5% com dessaturação periférica. O número de internações por paciente variou de uma a cinco, sendo que 53,7% deles apresentaram uma internação e 46,3% duas ou mais, sendo que 72,5% das internações ocorreram no período da manhã ou tarde. Quanto ao tempo relatado entre o início da febre e internação, este variou de uma hora a 360 horas com média de 23,4±44,2 horas, sendo 63,10% nas primeiras 12 horas, 22,30% entre 13 e 24 horas e 14,60% após um dia. O período de internação variou de um a 53 dias, com média de 11±7 dias, sendo 5% com duração de um a três dias, 38,33% de quatro a sete dias, 30,83% de 8 a 14 dias e 25,84% acima de 15 dias. A Unidade de terapia intensiva (UTI) foi requerida em 10% dos casos e em 11,70% das ocorrências o desfecho foi óbito. Em relação ao perfil hematológico à admissão, a neutropenia intensa foi identificada em 58,93% das admissões, grave em 26,79%, moderada em 10,71% e leve em 3,57%; a plaquetopenia grave em 49,60% dos eventos e a média da hemoglobina foi de 7,6g/dL, com anemia grave em 27,50% (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil hematológico na admissão hospitalar dos 67 pacientes com neutropenia febril, nos 120 eventos avaliados.

Característica	n=120 n(%)
<b>Neutropenia</b>	
Leve	4 (3,57%)
Moderada	12 (10,71%)
Grave	30 (26,79%)
Intensa	66 (58,93%)
<b>Plaquetometria</b>	
Inferior a 20.000 mm <sup>3</sup>	59 (49,60%)
20.000 – 50.000 mm <sup>3</sup>	34 (28,60%)
Superior a 50.000 mm <sup>3</sup>	26 (21,80%)
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	
Inferior a 7g/dL	33 (27,50%)
7-9g/dL	64 (53,33%)
Superior a 9g/dL	22 (18,33%)

Nota: Em oito intercorrências a neutropenia foi definida apenas pelo registro, no prontuário, do número total de leucócitos menor que 1.500/ $\mu$ L. Em uma intercorrência não foi possível obter o número de plaquetas e a dosagem de hemoglobina.

Ao avaliarmos o tratamento realizado, 24,1% usaram somente um antibiótico, sendo que 20,83% receberam cefepime como primeiro esquema antimicrobiano; 49,2% usaram dois ou mais antibióticos, sendo que em 15,8% destes houve associação à Vancomicina e em 26,6% foram administrados antifúngicos em associação ao esquema antibacteriano. De todos os casos avaliados, foi possível obter resultados de 90 hemoculturas periféricas, sendo positivas em apenas 25 dos exames (1 gram-positivo e 24 gram-negativos). Das uroculturas avaliadas, 3,8% foram positivas, com crescimento apenas de agentes gram-negativos.

Em 49,1% dos eventos houve uso de fator de crescimento de granulócitos como terapia adjuvante durante a internação, sendo: 11,6% são LMA não promielocítica, 8,3% LLA, 16,6% linfoma, 10,83% mieloma múltiplo e 1,6% doença mieloproliferativa. Naqueles com LMA promielocítica não foi feito uso do fator de crescimento.

### 3.2. Associação de parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais com o desfecho dos pacientes

No que diz respeito as variáveis possivelmente preditoras de alta hospitalar ou óbito, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação as variáveis sexo, idade, escolaridade e procedência. Entretanto, percebeu-se que houve maior número de óbitos em paciente não brancos quando comparados aos brancos (20,0% vs 6,70%;  $p=0,0276$ ), correspondendo a 11,67% nos 120 eventos avaliados. Assim, no período avaliado, ocorreram 14 óbitos no desfecho da NF, sendo cinco brancos (12,8%) e nove não brancos (32,1%). Não foi observada influência dos fatores hematológicos (anemia, plaquetopenia e grau de neutropenia) no desfecho (Tabela 2).

Dentre os pacientes avaliados, a dessaturação periférica de oxigênio, a necessidade de permanência em leito de UTI e o número de dias de internação estava associado ao maior número de óbitos. De acordo com as análises, não foi observada a

influência do uso de fator estimulador de colônia de granulócitos e resultado da urocultura no desfecho dos pacientes. Já a presença de bactérias gram negativas esteve associada a um maior número de óbitos (0,0052). Apesar da análise global não mostrar diferença do número de antibióticos utilizados e/ou associação com antifúngico quanto ao desfecho clínico ( $p=0,0718$ ), o número de mortos foi maior naqueles que necessitaram de terapia antifúngica somada à antibacteriana comparado àqueles que receberam apenas um antibiótico ( $p=0,032$ ).

Tabela 2. Associação de parâmetros sociodemográficos, tipo de neoplasia, parâmetros clínicos e laboratoriais com o desfecho dos pacientes com neutropenia febril, nos 120 eventos avaliados.

	Alta n (%)	Óbito n (%)	p
<b>Sexo</b>			
Feminino	40 (83,30%)	8 (16,70%)	0,1635
Masculino	66 (91,70%)	6 (8,30%)	
<b>Cor da pele</b>			
Branca	70 (93,30%)	5 (6,70%)	0,0276
Não branca	36 (80,00%)	9 (20,00%)	
<b>Faixa etária</b>			
Adulto	79 (86,80%)	12 (13,20%)	0,3582
Idoso	27 (93,10%)	2 (6,90%)	
<b>Procedência</b>			
Uberaba	45 (84,90%)	8 (15,10%)	0,2982
Outra localidade	61 (91,04%)	6 (8,96%)	
<b>Escolaridade</b>			
1º grau	42 (89,40%)	5 (10,60%)	0,6671
2º e 3º graus	45 (86,50%)	7 (13,50%)	
<b>Pressão arterial</b>			
Hipotenso	39 (86,67%)	6 (13,33%)	0,6596
Normotenso	67 (89,33%)	8 (10,67%)	
<b>Frequência cardíaca</b>			
Normocárdico	50 (94,33%)	3 (5,67%)	0,0683
Taquicárdico	56 (83,59%)	11 (16,41%)	
<b>Saturação periférica de</b>			
Normal	81 (93,10%)	6 (6,89%)	0,0000
Dessaturação	3 (42,85%)	4 (57,14%)	
<b>Tipo de neoplasia</b>			
LMA não promielocítica	42 (85,70%)	7 (14,30%)	0,9625
LMA promielocítica	7 (87,50%)	1 (12,50%)	
LLA	14 (87,50%)	2 (12,50%)	

Linfoma	21 (91,30%)	2 (8,70%)	
Mieloma Múltiplo	15 (93,75%)	1 (6,25%)	
Doença Mieloproliferativa	7 (87,50%)	1 (12,50%)	
Dias de hospitalização			
1-3 dias	2 (33,30%)	4 (66,70%)	0,0001
4-7 dias	43 (93,48%)	3 (6,52%)	
8-14 dias	35 (94,60%)	2 (5,40%)	
15 ou mais	26 (83,87%)	5 (16,13%)	
NTI			
Sim	7 (58,33%)	5 (41,67%)	0,0006
Não	99 (91,67%)	9 (8,33%)	
Neutropenia			
Leve	4 (100%)	0 (0%)	0,4707
Moderada	12 (100%)	0 (0%)	
Grave	27 (90,00%)	3 (10,00%)	
Intensa	57 (86,37%)	9 (13,63%)	
Hemoglobina			
<7g/dL	28 (84,84%)	5 (15,16%)	0,1633
7-9g/dL	55 (85,93%)	9 (14,07%)	
>9g/dL	22 (100%)	0 (0%)	
Plaquetas			
<20.000/mm <sup>3</sup>	49 (83,05%)	10 (16,95%)	0,2148
20.000-50.000/mm <sup>3</sup>	32 (94,11%)	2 (5,89%)	
>50.000/mm <sup>3</sup>	24 (92,30%)	2 (7,69%)	
Fator estimulador de colônia de granulócitos			
Sim	52 (88,10%)	7 (11,90%)	0,9495
Não	54 (88,52%)	7 (11,48%)	
Antibioticoterapia			
1 antibiótico	28 (96,60%)	1 (3,40%)	0,0718
≥ 2 antibióticos	53 (89,80%)	6 (10,20%)	
Antibióticos e antifúngico	25 (78,10%)	7 (21,90%)	
Hemocultura			
Gram positivo	1 (100%)	0 (0%)	0,0052
Gram negativo	18 (75,00%)	6 (25,00%)	
Negativa	63 (96,90%)	2 (3,10%)	
Urocultura			
Gram positivo	0 (0%)	0 (0%)	0,8411
Gram negativo	3 (100%)	0 (0%)	
Negativa	69 (89,60%)	8 (10,40%)	

NTI: Necessidade de terapia intensiva; LMA: Leucemia mieloide aguda, LLA: Leucemia linfóide aguda.

Nota: A escolaridade, saturação de O<sub>2</sub>, hemocultura e Urocultura, foram identificadas, respectivamente, em 102, 94, 90 e 80 prontuários.

### 3.3. Associação de parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais com o tempo de procura para atendimento dos pacientes com neutropenia febril

Dos 120 episódios de NF avaliados no período, em 17 o paciente não soube definir o tempo de início dos sintomas. Dos 103 avaliados neste quesito, 30,8% o fizeram na primeira hora, 32,0% entre uma e 12 horas, 22,3% entre 13 e 24 horas e 14,6% em  $\geq 25$  horas. Em relação às características sociodemográficas, observou-se que o sexo, a cor da pele, a faixa etária, a procedência e o nível de escolaridade não influenciaram no tempo de espera para procura de atendimento médico. Quanto aos parâmetros clínicos e laboratoriais, observou-se que o maior tempo de espera esteve associado à necessidade de terapia intensiva ( $p=0,0245$ ) e ao tipo de neoplasia, sendo maior em pacientes com linfoma ( $p=0,0480$ ). Os demais parâmetros, como níveis de pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, neutropenia e dias de hospitalização não mostraram associação com o tempo de procura por atendimento (Tabela 3).

Tabela 3. Associação de parâmetros sociodemográficos, tipo de neoplasia, parâmetros clínicos e laboratoriais com o tempo de procura para atendimento dos pacientes com neutropenia febril.

Tempo de procura	Até 12 horas	13 a 24 horas	25 horas ou mais	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Sexo</b>				
Feminino	28 (66,7%)	11 (26,2%)	3 (7,1%)	0,1923
Masculino	37 (60,7%)	12 (19,7%)	12 (19,7%)	
<b>Cor da pele</b>				
Branca	41 (63,1%)	15 (23,15%)	9 (13,8%)	0,9483
Não branca	24 (63,25%)	8 (21,1%)	6 (15,8%)	
<b>Faixa etária</b>				
Adulto	50 (63,3%)	17 (21,5%)	12 (15,2%)	0,9080
Idoso	15 (62,55%)	6 (25,0%)	3 (12,5%)	
<b>Procedência</b>				
Uberaba	26 (56,5%)	11 (23,9%)	9 (19,65%)	0,3511
Outra localidade	39 (68,45%)	12 (21,1%)	6 (10,5%)	
<b>Escolaridade</b>				
1º grau	28 (65,11%)	8 (18,60%)	7 (16,27%)	0,6250
2º e 3º graus	26 (59,09%)	12 (27,27%)	6 (13,63%)	
<b>Pressão arterial</b>				
Hipotenso	23 (58,98%)	8 (20,51%)	8 (20,51%)	0,4090
Normotenso	42 (65,62%)	15 (23,43%)	7 (10,93%)	

Frequência cardíaca				
Normocárdico	30 (66,67%)	7 (15,55%)	8 (17,78%)	0,3057
Taquicárdico	35 (60,34%)	16 (27,60%)	7 (12,06%)	
Sat O <sub>2</sub>				
Normal	48 (64,86%)	17 (22,97%)	9 (12,16%)	0,1516
Dessaturação	3 (60,0%)	0 (0%)	2 (40,05%)	
Neutropenia				
Leve	1 (33,33%)	1 (33,33%)	1 (33,33%)	0,2163
Moderada	8 (66,67%)	1 (8,33%)	3 (25,00%)	
Grave	15 (68,18%)	2 (9,10%)	5 (22,72%)	
Intensa	37 (63,80%)	16 (27,58%)	5 (8,62%)	
Tipo de neoplasia				
Leucemia aguda	41 (66,13%)	17 (27,42%)	4 (6,45%)	0,0480
Linfoma	9 (47,37%)	3 (15,79%)	7 (36,84%)	
Mieloma múltiplo	10 (71,42%)	2 (14,29%)	2 (14,29%)	
Mieloproliferativa	5 (62,50%)	1 (12,50%)	2 (25,00%)	
Dias de internação				
1-7 dias	26 (61,90%)	10 (23,80%)	6 (14,30%)	0,7295
8-14 dias	22 (66,67%)	8 (24,24%)	3 (9,09%)	
15 ou mais	17 (60,71%)	5 (17,86%)	6 (21,43%)	
Necessidade de terapia intensiva				
Sim	6 (60,00%)	0 (0%)	4 (40,00%)	0,0245
Não	59 (63,44%)	23 (24,73%)	11 (11,83%)	

### 3.4 Estudo prospectivo/entrevista

Na avaliação prospectiva, foram realizadas 21 entrevistas de setembro de 2022 a julho de 2023, abrangendo 11 pacientes. Desta amostra, oito eram do sexo masculino, oito provenientes de Uberaba e em 19 eventos a febre foi a primeira manifestação. Quanto ao tempo de início de febre à procura por assistência médica, em 43,00% dos eventos, foi após seis horas. Em relação aos dias de semana, houve variação, com três eventos (14,28%) ocorrendo aos finais de semana, enquanto a segunda-feira foi o dia que contou com maior número de ocorrências atendidas (38,00%). Foi observado que 67,00% receberam atendimento na cidade de origem e 52,00% classificaram o atendimento com boa agilidade. Dos pacientes de Uberaba, todos receberam atendimento diretamente no serviço de referência. Em todos os casos de pacientes das outras cidades, houve transferência para a assistência de referência e a maioria (52,00%) foi transferida por meios próprios. O tempo de atendimento inicial foi questionado e a maior parte dos pacientes (57,00%) relatou que foi atendida em até 30 minutos (Figura 01: A, B, C, D, E, F).

Em relação ao tempo de transferência até chegar ao Serviço de Referência, 10% referiram mais de seis horas. Em todos os casos, os pacientes alegaram que receberam informação de forma escrita e verbal sobre a conduta a tomarem em caso de febre. Já sobre o tempo de avaliação médica no serviço de referência, a maioria

relatou tempo inferior a 30 minutos (86,00). Quanto ao tempo de início de antibioticoterapia, 86% deles a receberam em menos de uma hora e 76,00% dos pacientes foram internados em leito de isolamento (Figura 01: G,H,I). Em relação ao desfecho, em 19 atendimentos foi a alta e ocorreram dois óbitos.

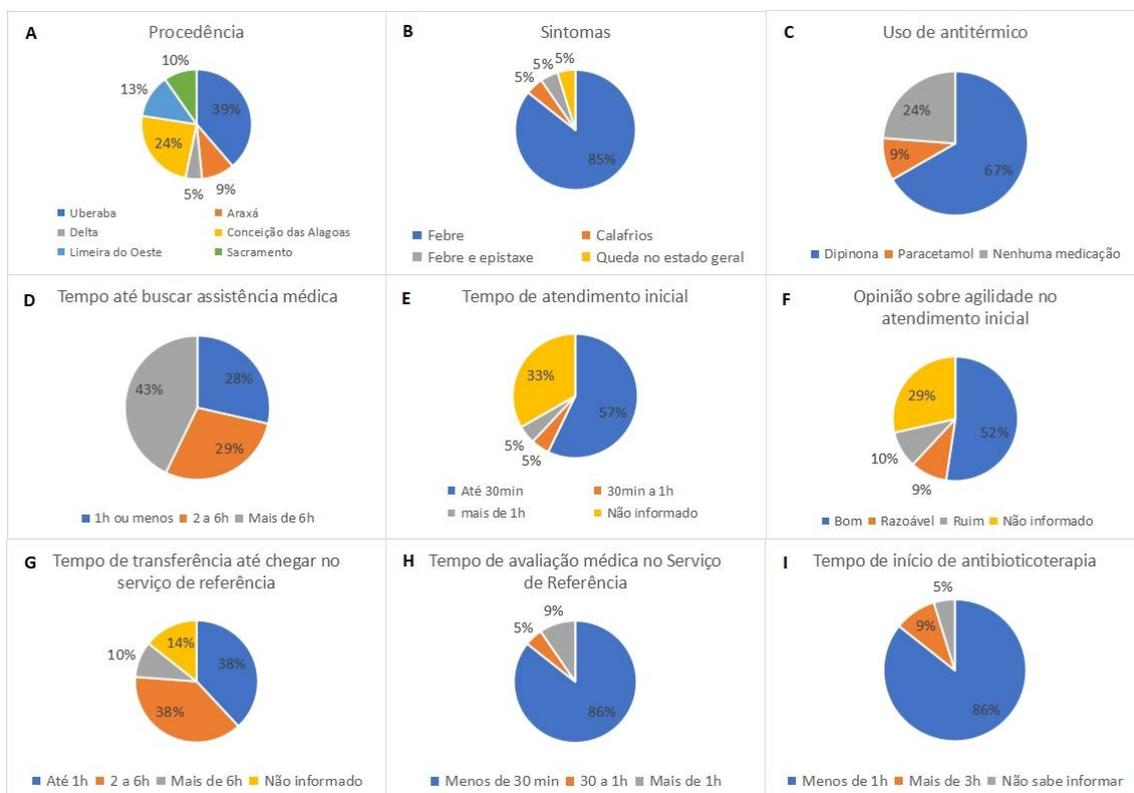


Figura 01. Análise das características sócio-demográficas e clínicas obtidas nas entrevistas com pacientes em episódios de neutropenia febril.

#### 4. Discussão

Conforme já assinalado, desde o advento da quimioterapia citotóxica, no final da década de 1950, o prognóstico de pacientes com neoplasia melhorou substancialmente, mas o aparecimento de neutropenia e sua relação com o risco de infecção se tornaram evidentes<sup>1</sup>. A evolução principalmente no diagnóstico e tratamento do câncer evoluiu enormemente neste período, ao longo dos últimos anos. Contudo, a NF tornou-se um dos problemas mais relevantes para os pacientes, em termos de hospitalização e mortalidade, e para os sistemas de saúde, em termos de custo<sup>9</sup>.

Em relação ao custo, estudos de fármaco-economia estimam variação de custo para cada evento de NF entre U\$ 2.000 a U\$11.000.<sup>10</sup> De acordo com estudos canadenses e britânicos, 25,8% do custo está relacionado aos antibióticos e 16,4% aos exames complementares.<sup>11</sup> Estima-se que podem ser economizados cerca de U\$5.000 por episódio de NF quando o paciente tem condições de alta precoce com seguimento ambulatorial.<sup>12</sup> O uso de antibiótico com administração via oral comparado ao endovenoso pode reduzir o custo em cerca de 80%.<sup>13</sup> Em vista das condições socioeconômicas e culturais de nossos pacientes e o fato de que a maioria das intercorrências registradas serem de pacientes de outras cidades, a maioria das quais situadas a 80 e até 240 km de Uberaba, optamos pela classificação mais liberal da NF (<1,5 × 10<sup>9</sup>/L) e pela internação de todo neutropênico febril.

Da população deste estudo, composta por 67 pacientes oncohematológicos, a maioria é representada pelo sexo masculino (62,69% *versus* 37,31%), contrariamente ao encontrado na literatura, que demonstra que o sexo feminino representa um fator de risco para o desenvolvimento de NF.<sup>14</sup> Culturalmente, os homens, em geral, são menos cuidadosos com sua própria saúde, o que poderia justificar esse dado. No entanto, apesar de não ser estatisticamente significativo, em nosso estudo as mulheres morreram duas vezes mais que os homens, sugerindo que as mulheres resistiram mais a procurar assistência médica. Já em relação à cor da pele 59,7% eram brancos, compatível com a miscigenação presente no sudeste do país. Em 2017, esta população era composta por 52,2% brancos, 37,6%, pardos e 9%, negros.<sup>15</sup>

Em relação a idade, cuja variação foi de 18 a 85 anos, corrobora com a distribuição bimodal presente na maioria das neoplasias oncohematológicas<sup>16</sup>. Em nossa amostra, os idosos (> 60 anos) corresponderam a um quarto dos atendimentos.

Nosso estudo demonstrou que 40,3% dos pacientes possuem escolaridade somente até 1º grau (completo ou incompleto). Dados um pouco melhores que a média do Brasil, em que mais da metade (51,2%) dos adultos, não concluíram essa etapa educacional<sup>17</sup>, mas que também ressalta o perfil sociocultural precário da nossa população, configurando tratar-se de uma amostra de pessoas mais vulneráveis socialmente, em um país categorizado como em desenvolvimento, como o nosso.

A taxa de mortalidade foi maior em pacientes não brancos quando comparado aos pacientes brancos (20,0% *versus* 6,70%). Embora sem significância estatística ( $p = 0,138$ ), entre os brancos a escolaridade até 1º grau é de 40,6 e de 59,4% com o 2º e 3º graus, ao passo que, entre os não brancos esse perfil praticamente inverte-se (1º grau 60,87% e 2º e 3º graus de 39,13%). Esse dado corrobora com a hipótese inicial de que o menor nível sociodemográfico reflete na demora do atendimento dos pacientes com neutropenia febril atendidos no HC/UFTM, influenciando negativamente no seu desfecho clínico.

Em nossa amostra, a população composta por habitantes de Uberaba e de outras localidades foi praticamente a mesma (50,75% *versus* 49,25%). Contudo, apesar de não ser estatisticamente significativo, os pacientes de fora foram responsáveis por 56% das intercorrências e, apesar da proximidade do serviço de referência, foram registrados mais óbitos nos de Uberaba. Há a probabilidade de que tais pacientes se sintam mais seguros por estarem próximos do seu hospital de referência, onde têm “porta aberta”, específica ao paciente oncológico, não requerendo passar por atendimento primário, e aguardam em casa o dia seguinte ou o início da semana, para procurar assistência. Contudo, tal situação requer melhor investigação.

Quanto ao tipo de neoplasia hematológica, as leucemias agudas corresponderam a pouco mais da metade das ocorrências, seguida dos linfomas, mieloma e mieloproliferativas. Esses dados corroboram com o que encontramos na literatura, afirmando que a porcentagem de pacientes que evolui com NF é maior em leucemias agudas, uma vez que os esquemas quimioterápicos utilizados são, em sua maioria, mielotóxicos.<sup>18</sup> Entretanto, este achado também pode representar um perfil de pacientes tratados na instituição em questão, uma vez que este é o único hospital de referência na região no tratamento de leucemias agudas. Observou-se que o maior tempo de espera esteve associado ao tipo de neoplasia, sendo maior em pacientes com linfoma (36,84% demoraram 25 horas ou mais para procura de atendimento). De uma forma geral, em relação às manifestações clínicas durante o episódio de NF, estas são mais brandas no linfoma quando comparadas aos outros tipos de neoplasia hematológica, sobretudo as leucemia agudas.<sup>9</sup>

Na maioria das intercorrências, os pacientes procuraram assistência médica nas primeiras 12 horas de início da febre, dos quais, 30,8% o fizeram na primeira hora. Estes índices são inferiores ao esperado, uma vez que a equipe assistencial do serviço esforça-se à orientação de procura imediata ao início da febre, fato confirmado no estudo prospectivo, em que todos os pacientes admitiram receber tal informação

por meio escrito e verbal. Deve ser considerado, também, que fatores como declínio cognitivo, problemas com o acesso aos cuidados de saúde e o potencial risco de isolamento social estão frequentemente relacionados e podem associar-se à má adesão terapêutica,<sup>19</sup> sobretudo relevante em países em desenvolvimento.

Quanto ao tempo de internação, a média de 11 dias está de acordo com os achados de outros autores.<sup>20</sup> Ali, em 2017, demonstrou que pacientes com LMA e SMD representaram 65,7% das internações hospitalares por NF.<sup>21</sup> Em nossa amostra, LMA e SMD corresponderam a 67,5% das internações. Em relação ao tempo de internação, houve ligeira predominância de leucemia aguda, sendo que 27,39% dos pacientes requereram internação hospitalar superior a 15 dias, como também demonstrado por outros autores.<sup>9</sup>

A NF é considerada uma emergência oncológica que apresenta uma variedade de desfechos clínicos. De acordo com a literatura, dados de mortalidade, nos eventos de NF, variam de 10% a 14,3%,<sup>5,20,22</sup> compatível com a mortalidade encontrada em nosso estudo (11,7%). Taxa esta, pouco superior à encontrada em outro estudo brasileiro, que foi de 8,3%.<sup>23</sup> Nos casos em que foi observada dessaturação periférica, que são, em geral, os pacientes de altíssimo risco, o índice de óbitos ascendeu para 57,14%. Apesar de não termos identificado dados na literatura abordando este contexto, observamos que a insuficiência respiratória é uma importante variável preditiva de mortalidade. Adicionalmente, espera-se que pacientes que demoram mais à procura por atendimento sejam admitidos com alteração de sinais vitais. No entanto, não foi encontrada associação entre parâmetros clínicos e tempo de procura.

Em consonância com achados de O'Horo e colaboradores (2019),<sup>22</sup> que relacionaram o risco para desenvolvimento de NF ao grau/profundidade da neutropenia, identificamos que um quarto dos avaliados apresentavam a forma grave e mais da metade a intensa, o que seria justificado pelo grau de toxicidade hematológica induzida pela quimioterapia empregada nas neoplasias hematológicas, especialmente nas leucemias agudas.

Apesar de não ter sido observado diferenças estatisticamente significantes nas correlações: níveis de neutropenia, da hemoglobina e de plaquetas com o desfecho, observamos que em nenhum dos 12 eventos nos quais a neutropenia foi leve ou moderada e nos 22 em que a hemoglobina foi >9g/dL houve óbito e, quanto à plaquetopenia, naqueles com plaquetometria <20.000/mm<sup>3</sup> foram registrados óbitos, pelo menos, duas vezes maior do que nos com plaquetas ≥20.000/mm<sup>3</sup>.

Segundo vários pesquisadores, apenas 1/3 dos episódios febris têm as infecções clinicamente documentadas.<sup>5,19,24,25</sup> Dado este comprovado em nosso estudo. Também em consonância com a literatura, quando identificado foco infeccioso, a maioria revelou tratar-se de microrganismos Gram-negativos. Outro fato relevante, foi a correlação positiva entre hemocultura positiva e desfecho insatisfatório. Tais achados nos sugerem que a não identificação de foco infeccioso pode estar relacionado à menor gravidade do episódio de NF. Quanto ao emprego de antimicrobianos, observamos que, naqueles eventos de NF nos quais se fez necessário o emprego concomitante de antibióticos e antifúngicos, o número de óbitos foi maior. Tal achado poderia ser explicado pela maior gravidade desse grupo de pacientes.

Conforme Keng e Sekeres, 2013 e Schmidt-Hieber e colaboradores, 2019, não é recomendado uso de G-CSF em pacientes com LMA e SMD, pelo potencial de elevar ainda mais a porcentagem de blastos.<sup>5, 25</sup> Nosso protocolo institucional também segue esta recomendação, reservando tal medicação apenas para casos selecionados. Assim, em 75% das intercorrências os pacientes com LMA e SMD não fizeram uso do mesmo. No entanto, foi demonstrado redução de tempo de internação com o uso de G-CSF, de quase 2 dias (de 11,83 para 10,13 dias).

A UTI foi requerida em 10,0% dos casos, onde a taxa de mortalidade foi superior a 40%. Foi observado, também, que a taxa de mortalidade naqueles que demoraram mais de 25 horas para procurar assistências foi de 26,67%, 50% dos quais

em UTI (dados não mostrados). Assim, a demora para procurar assistência e/ou o requerimento de UTI estão associados a pior desfecho, reforçando os achados da literatura sobre a importância do tratamento precoce da NF.<sup>5,6,7,8</sup>

Observamos também que quatro dos seis pacientes que permaneceram até três dias hospitalizados evoluíram para óbito. Três destes óbitos ocorreram em pacientes admitidos no serviço em grave estado e um já se encontrava em cuidados paliativos. O registro de apenas duas altas nos primeiros três dias se justifica pela conduta do serviço de somente dar alta precoce, excepcionalmente, para pacientes com recuperação rápida do quadro hematológico e condições de ser observado a cada dois dias na primeira semana e/ou ter condições de fazer uso de antibioticoterapia no domicílio, fato pouco frequente nos pacientes de um hospital público em nosso país.

Já no estudo prospectivo, observamos, quanto ao tempo decorrido do início de febre até a procura de assistência, que 43% dos pacientes buscaram atendimento médico após seis horas de seu início. Foi observado que aproximadamente dois terços receberam atendimento na cidade de origem e a metade classificaram o atendimento com “*boa agilidade*”. Em todos os casos, de outros municípios, houve encaminhamento para a assistência de referência e a maioria foi transferida por meios próprios. Em relação ao tempo de transferência, apenas 10% dos casos demoraram mais de seis horas. Já quanto ao atendimento no serviço de referência, a maioria relatou tempo inferior a 30 minutos, que o início de antibioticoterapia ocorreu em menos de uma hora e permaneceu em leito de isolamento. Apesar de não termos encontrado estudos similares para comparação, observamos, a despeito de relativa demora na procura por assistência, adequado sinergismo entre o paciente, o atendimento primário e o serviço de referência.

Creditamos as principais limitações do nosso estudo às dificuldades de acesso a dados laboratoriais por problemas internos da instituição (substituição dos sistemas de informatização de dados relativos aos prontuários e da plataforma de dados laboratoriais), falhas de anotações nos prontuários, bem como pelo limitado tamanho de nossa amostra.

## 6. Conclusão

No estudo retrospectivo, a análise da influência de fatores clínicos e laboratoriais no tempo de espera para a procura de atendimento mostrou que o sexo, a cor da pele, a faixa etária, a procedência, nível de escolaridade, pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, neutropenia e dias de hospitalização não estavam associados ao tempo de espera para procura de atendimento médico. Quanto aos parâmetros clínicos e laboratoriais, observou-se que o maior tempo de espera esteve associado à necessidade de terapia intensiva e ao tipo de neoplasia, sendo maior em pacientes com linfoma.

Quanto às variáveis possivelmente preditoras de alta hospitalar ou óbito, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação as variáveis sexo, idade, escolaridade, procedência, parâmetros hematológicos, uso de fator estimulador de colônia de granulócitos, número de antibióticos empregados e resultado da urocultura. Entretanto, constatamos maior número de óbitos naqueles pacientes que requereram múltiplos antibióticos associados a antifúngicos, em não brancos, com dessaturação periférica de oxigênio, com necessidade de permanência em leito de UTI e presença de bactérias gram negativas.

No estudo prospectivo, observamos, apesar da relativa demora na procura por assistência, que a maioria dos pacientes recebeu atendimento na cidade de origem dentro de seis horas do início dos sintomas e, no serviço de referência, também que a maioria foi atendida em menos de 30 minutos, que o início de antibioticoterapia ocorreu em menos de uma hora e que permaneceu em leito de isolamento.

Contudo, buscar melhoria contínua de comunicação entre os profissionais de saúde e seus pacientes é crucial para maior compreensão destes sobre a mielossupressão induzida pelo tratamento e/ou pela sua doença e encorajar a tomada de decisões compartilhadas em relação ao tratamento.

### Referências

1. Pracchia LF, Costa SF. Neutropenia febril. *Emergências Clínicas*. 8ed, Barueri/SP: Manole; 2013, p. 912-20.
2. Atalaia G, Vasconcelos P, Bragança N. Nuno. Febrile neutropenia. *Rev Clin Prof Dr Fernando Fonseca*; 2015.3 (1): 13-9.
3. Cerqueira JP, Fonseca TS, Santos MT, Fonseca GL, Sousa MR, Warol PH, et al. Uma análise sobre as características da neutropenia febril: revisão de literatura. *REAS*; 2022. 15 (3): 9869.
4. Freilfed 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): 56-93.
5. Keng MK, Sekeres MA. Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*; 2013. 8(4): 370-8.
6. Naurois J, Basso IN, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*; 2010. 21 (5): 1-5.
7. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res*; 2014. 14: 1-7.
8. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*; 2014. 58 (7): 3799-803.
9. Tai E. Cost of Cancer-Related Neutropenia or Fever Hospitalizations, United States, 2012. *J Oncol Pract*; 2017. 13 (6): 386-97.
10. Leese B, Collin R, Clark DJ. The costs of treating febrile neutropenia in patients with malignant blood disorders. *Pharmacoeconomics* 1994; 6: 233-9.

11. Leese B. The costs of treating febrile neutropenia in six U.K. hospitals. *Eur J Cancer* 1993; 29 A Suppl. 7: S15-8
12. Bellesso M, Costa SF, Chamone DA, Llacer PE. Screening for the outpatient treatment of febrile neutropenia. *Rev Bras Hematol Hemoter*; 2010. 32(5):402-8.
13. Cantor SB, Rubenstein EB, Elting LS. Economic evaluation of management strategies for low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 1498.
14. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and Management of Patients With Isolated Neutropenia. *Semin Hematol*; 2013. 50 (3):198-206.
15. IBGE – Instituto Brasileiro De Geografia e Estatística. Censo Brasileiro de 2017. Rio de Janeiro: IBGE, 2018.
16. Barbosa SF, Costa CA, Ferreira LS, Almeida DS, Azevedo TC, Lemos JA, et al. Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil. *Ver Pan-Amaz Saude*; 2015. 6 (3): 43-50.
17. IBGE – Instituto Brasileiro De Geografia e Estatística. Censo Brasileiro de 2019. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.
18. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*; 2018. 36 (14). 1443-53
19. Martinez AR, Pascual IP, Rubio EM. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril. *Medicine*; 2018. 12 (55): 3272-6.
20. Klastersky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clin Infect Dis*; 2004. 39 (1): 32-7.
21. Ali AM, Patterns of infectious complications in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes patients treated with 10-day decitabine regimen. *Cancer Med*; 2017. 6 (12): 1-8.

22. O'Horo JC, Marcelin JR, Abu Saleh OM, Barwise AK, Odean PM, Rivera CG, Tande AJ, et al. Standardizing Febrile Neutropenia Management: Antimicrobial Stewardship in the Hematologic Malignancy Population. *J Oncol Pract*; 2019. 15 (9): 1-6.
23. Guarana M, Nucci M , Nauér AS. Shock and Early 1 Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*; 2019. 63(11): 1-25.
24. Parodi RL, Lagrutta M, Tortolo M, Navall E, Rodríguez MS, Sasia GF, et al. A multicenter prospective study of 515 febrile neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period. *PLoS One*; 2019. 14 (10): 1- 15.
25. Schmidt- Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in special consideration of the role of antimicrobial de-escalation. *Expert Rev Anti Infect Ther*; 2019. 17 (12): 1-47.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Buscar melhoria contínua de comunicação entre os profissionais de saúde e seus pacientes é crucial para maior compreensão destes sobre a mielossupressão induzida pela quimioterapia e/ou pela sua doença e estimular a tomada de decisões compartilhadas em relação ao tratamento.

Esforços para diminuir o número e a duração das internações hospitalares (otimizando o atendimento ambulatorial, melhorando de eficiência nos processos de gestão, desenvolvendo iniciativas educacionais e ferramentas de estratificação de risco validadas na prática clínica) poderiam reduzir a carga da neutropenia febril (para o paciente, para a equipe de saúde e para o hospital), melhorar o prognóstico e propiciando melhor qualidade de vida aos pacientes.

## 6. REFERÊNCIAS

Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín- Peña A, Gudiol C, Royo- Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol*; 2017. 4 (12): 574-83.

Ali AM, Patterns of infectious complications in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes patients treated with 10-day decitabine regimen. *Cancer Med*; 2017. 6 (12): 1-8.

Alshawneh A, Maddigan J, Gaudine A, Etchegary H, Gao Z. The quality of care in the emergency management of cancer patients with febrile neutropenia: a records-based cohort. *J Emerg Nurs*; 2020.46 (4): 1-10

Atalaia G, Vasconcelos P, Bragança N. Nuno. Febrile neutropenia. *Rev Clin Prof Dr Fernando Fonseca*; 2015.3 (1): 13-9.

Baden LR, Baden LR, Swaminathan S , Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 2.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*; 2016. 14 (7): 882-913.

Barbosa SF, Costa CA, Ferreira LS, Almeida DS, Azevedo TC, Lemos JA, et al. Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil. *Ver Pan-Amaz Saude*; 2015. 6 (3): 43-50.

Baugh CW. Near-universal hospitalization of US emergency department patients with cancer and febrile neutropenia. *PLoS One*; 2019. 14 (5): 1-7.

Bellesso M, Costa SF, Chamone DA, Llacer PE. Screening for the outpatient treatment of febrile neutropenia. *Rev Bras Hematol Hemoter*; 2010. 32(5):402-8.

Bodey GP, Buckey M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. *Annals of Internal Medicine*; 1996. 64(2), 328–40.

Cerqueira JP, Fonseca TS, Santos MT, Fonseca GL, Sousa MR, Warol PH, et al. Uma análise sobre as características da neutropenia febril: revisão de literatura. *REAS*; 2022. 15 (3): 9869.

Dale DC. How I diagnose and treat neutropenia. *Curr Opin Hematol* ; 2016. 23(1):1-4.

Daniels LM, Durani U, Barreto JN, O'Horo JC, Siddiqui MA, Park JG, Tosh PK. Impact of time to antibiotic on hospital stay, intensive care unit admission, and mortality in febrile neutropenia. *Support Care Cancer*; 2019. 27 (11): 4171-7.

Freilfed 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): 56-93.

Guarana M, Nucci M, Nauér AS. Shock and Early 1 Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*; 2019. 63(11): 1-25.

IBGE – Instituto Brasileiro De Geografia e Estatística. Censo Brasileiro de 2017. Rio de Janeiro: IBGE, 2018.

IBGE – Instituto Brasileiro De Geografia e Estatística. Censo Brasileiro de 2019. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.

Keng MK, Sekeres MA. Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*; 2013. 8(4): 370-8.

Klatersky J, Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*; 2016. 27(5): 111-8.

Klustersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*; 2013. 21 (5): 1487–95.

Klustersky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clin Infect Dis*; 2004. 39 (1): 32-7.

Klustersky J, Paesmans M , Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol*; 2006. 24 (25): 4129-34.

Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*; 2006. 106 (10): 2258-66.

Logan C, Koura D, Taplitz R. Updates on infection risk and management in acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2020. 2020 (1): 135-9.

Martinez AR, Pascual IP, Rubio EM. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril. *Medicine*; 2018. 12 (55): 3272-6.

Naurois J, Basso IN, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*; 2010. 21 (5): 1-5.

Nesher L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*; 2013. 42(1): 5–13.

Newburger PE, Dale DC. Evaluation and Management of Patients With Isolated Neutropenia. *Semin Hematol*; 2013. 50 (3):198-206.

O'Horo JC, Marcelin JR, Abu Saleh OM, Barwise AK, Odean PM, Rivera CG, Tande AJ, et al. Standardizing Febrile Neutropenia Management: Antimicrobial Stewardship in the Hematologic Malignancy Population. *J Oncol Pract*; 2019. 15 (9): 1-6.

Parodi RL, Lagrutta M, Tortolo M, Navall E, Rodríguez MS, Sasia GF, et al. A multicenter prospective study of 515 febrile neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period. *PLoS One*; 2019. 14 (10): 1- 15.

Pathak R, Giri S, Aryal MR, Karmacharya P, Bhatt VR, Martin MG. Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. *Support Care Cancer*; 2015. 23 (3): 615-7.

Perron T, Emará M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res*; 2014. 14: 1-7.

Peskesi AM, McClean M, Green SD, Beeler C, König H. Management of fever and neutropenia in the adult patient with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anti Infect Ther*; 2020. 19 (3): 359-78.

Pracchia LF, Costa SF. Neutropenia febril. *Emergências Clínicas*. 8ed, Barueri/SP: Manole; 2013, p. 912-20.

Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*; 2014. 58 (7): 3799-803.

Schmidt- Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in special consideration of the role of antimicrobial de-escalation. *Expert Rev Anti Infect Ther*; 2019. 17 (12): 1-47.

Shuling L. Febrile neutropenia-related care and associated costs in elderly patients with breast cancer, lung cancer, or non-Hodgkin lymphoma. *Support Care Cancer*; 2019. 28(1): 1-10.

Tai E. Cost of Cancer-Related Neutropenia or Fever Hospitalizations, United States, 2012. *J Oncol Pract*; 2017. 13 (6): 386-97.

Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*; 2018. 36 (14). 1443-53.

Yapici O, Gunseren F, Yapici H , Merdin A, Yaylali ÜÜ, Merdin FA. Evaluation of febrile neutropenic episodes in adult patients with solid tumors. *Mol Clin Oncol*; 2016. 4 (3): 379-82.

**ANEXO 01****PROTOCOLO PARA MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL E INFECÇÕES NO  
SERVIÇO DE ONCO-HEMATOLOGIA E TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO, UBERABA, MG***Hematologia:**Helio Moraes de Souza**Fabício Frederico Mendes Martins**Leonardo Rodrigues de Oliveira**CCIH:**Cristina da Cunha Hueb Barata de Oliveira**Rodrigo Juliano Molina*

O emprego de quimioterapia associada a imunoterapia ou radioterapia constituem formas de tratamento de malignidades hematológicas. Nesse contexto, neutropenia e febre, deladoras de infecções potencialmente fatais, constituem consequência frequente desses cânceres e requerem manejo específico e ágil para redução de morbimortalidade.

Essas mesmas modalidades terapêuticas podem ainda ser utilizados no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). No TCTH, a fase pré-enxertia consiste no período entre o início do condicionamento e a recuperação de granulócitos. Nessa fase, a maioria dos pacientes estará em ambiente hospitalar e apresentará como principais fatores de risco para desenvolvimento de infecção a presença de um cateter venoso, mucosite e neutropenia. As infecções mais frequentes são as bacterianas, virais e fúngicas.

Para o pacientes portadores de malignidades hematológicas tratados no serviço de Onco-hematologia e TCTH da UFTM, esse protocolo constitui guia de procedimentos e medidas de prevenção e controle de infecções que incluem:

- Controle do ambiente
- Profilaxias
- Uso de terapias empíricas ou específicas

**I. Controle do ambiente**

Apesar da extensa experiência clínica quanto aos principais fatores de risco para a aquisição de infecções no paciente submetido ao TCTH, há poucos estudos randomizados e controlados avaliando a eficácia de medidas de prevenção de infecções.

As recomendações baseadas nas diretrizes publicadas entre 2001 e 2010 pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *Infectious Disease Society for America* (IDSA) e *American Society of Blood and Bone Marrow Transplantation* (ASBMT), atualizadas com as recomendações publicadas por outros órgãos e sociedades são:

- Técnica asséptica no cuidado dos cateteres venosos centrais
- Cuidados com cateteres urinários, feridas, traqueostomias e ventiladores mecânicos
- Qualidade do ar, água e demais precauções que visam reduzir a exposição do paciente a microrganismos patogênicos
- Medidas de controle de bactérias multirresistentes, legionelose e *Clostridium difficile*

#### **Controle de bactérias multirresistentes**

Para o controle de infecções por bactérias multirresistentes, é importante a prevenção da transmissão cruzada de microrganismos. As principais medidas são higiene de mãos, precauções de contato, limpeza do ambiente e o uso racional de antimicrobianos. No entanto, a principal medida para redução de transmissão cruzada é a promoção e melhoria da higiene das mãos. Pacientes com identificação de um microrganismo resistente deverão ficar sob precauções de contato e a limpeza do ambiente deve ser rigorosa.

O emprego de culturas de vigilância deve ser avaliado cuidadosamente quanto aos reais benefícios dessa prática trabalhosa e onerosa apresenta. Se não se espera um real benefício com as culturas de vigilância, as mesmas não devem ser feitas.

#### **Legionelose**

Medidas que devem ser consideradas para prevenir as infecções por *Legionella ssp.* incluem evitar que a água do hospital fique estagnada (principalmente a água quente) e evitar a aerosolização da água. Culturas periódicas da água podem ser realizadas nos centros de transplante, porém não há normatização quanto à frequência que essas devam ser realizadas.

A vigilância também pode ser feita a partir de dados epidemiológicos da instituição. Caso se confirme um caso de legionelose hospitalar, o sistema de água deve ser avaliado. É fundamental manter um alto grau de suspeita diagnóstica para legionelose no emprego de testes diagnósticos em pacientes com pneumonia hospitalar.

#### ***Clostridium difficile***

Além das precauções de contato instituídas durante a infecção, a higiene das mãos, a limpeza ambiental com produtos à base de cloro e o uso racional de antimicrobianos podem auxiliar no controle da disseminação do *Clostridium difficile* na unidade.

#### **O filtro HEPA**

É recomendado filtro HEPA com taxa de filtração do ar superior a 12 trocas por hora para pacientes submetidos a TCTH autólogo quando houver expectativa de neutropenia prolongada, devido ao risco aumentado de infecções por fungos filamentosos veiculados pelo ar. No TCTH alogênico tal dispositivo é indicado.

## II. Profilaxias

Medidas profiláticas são amplamente utilizadas no primeiro mês após TCTH. Essas medidas têm como objetivo evitar ou diminuir a frequência de infecção graves.

### Profilaxia antibacteriana

Medidas antimicrobianas foram iniciadas na década de 1970, porém essa intervenção foi associada a elevadas taxas de resistência bacteriana e pouco benefício clínico. No entanto, recentemente novos estudos demonstraram impacto desta intervenção em reduzir infecções e mortalidade.

Recomendação atual para adultos com expectativa de neutropenia intensa ( $<100/\text{mm}^3$ ) maior que sete dias, em especial no TCTH alogênico e quimioterapia de indução ou resgate de leucemias agudas ou síndromes mielodisplásicas.

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Posologia</i>
Amoxicilina-Clavulanato	1g 8/8h EV
Levofloxacina	500mg/dia EV
Ciprofloxacina	400mg/dia EV

No TCTH alogênico, a profilaxia antimicrobiana será considerada a partir do início do condicionamento ou da infusão de células-tronco hematopoéticas até a recuperação de granulócitos ou desenvolvimento de febre e início de terapia antimicrobiana empírica. Altamente recomendado que se faça uma monitorização permanente de resistência.

### Profilaxia antiviral

Durante a neutropenia e em especial no contexto do TCTH alogênico, são relevantes as reativações das infecções pelo HSV, CMV e as infecções por vírus respiratórios, com destaque para o vírus respiratório sincicial (RSV).

Cerca de 80% dos receptores de TCTH soropositivos para o vírus do *herpes simplex* (HSV) desenvolvem infecção sintomática pelo HSV no primeiro mês pós-transplante, se nenhuma profilaxia for empregada. O período de maior excreção do HSV coincide com o período da mucosite decorrente do regime de condicionamento. Receptores de TCTH que adquirem infecção de trato respiratório alto pelo RSV antes da enxertia de neutrófilos apresentam maior risco de progressão para pneumonia.

### Recomendações:

- Durante o período de neutropenia, a reativação da infecção pelo vírus do *herpes simplex* deve ser evitada através da profilaxia com antiviral. Iniciar no início do condicionamento e mantê-la por 3-5 semanas pós-TCTH alogênico. Profilaxia oral prolongada pode ser indicada em receptores com

história pregressa de herpes genital de repetição (BIII)

- Investigação cuidadosa de sintomas respiratórios no momento da admissão. Na presença de sintomas, amostras de lavado nasal ou aspirado de nasofaringe devem ser tomadas para pesquisa de RSV por imunofluorescência direta ou PCR
- No caso de diagnóstico de RSV, o condicionamento e o TCTH devem ser adiados
- Profilaxia antiviral com aciclovir (200-800mg/dia) deverá ser considerada em pacientes com antecedente de reativação de vírus herpes-zoster

<i>Antiviral</i>	<i>Posologia</i>
Aciclovir	250mg/m <sup>2</sup> ou 5mg/Kg EV 200-800mg/dia VO
Valaciclovir	500mg 12/12h VO

#### Profilaxia antifúngica

Há um alto risco de infecções fúngicas invasivas por *Candida* e fungos filamentosos durante a fase de neutropenia de quimioterapia de leucemias agudas e na fase pré-enxertia do TCTH. São fatores de risco para infecção invasiva por *Candida*:

- Neutropenia (intensidade e duração)
- Mucosite
- Cateter venoso central.

Infecções por fungos filamentosos como aspergilose, fusariose e zigomicose ocorrem em pacientes com neutropenia prolongada e em pacientes com grave depressão na imunidade mediada por linfócitos T como em pacientes com doença enxerto contra hospedeiro. A profilaxia antifúngica será considerada em pacientes submetidos a TCTH alogênico e quimioterapia de resgate ou indução de leucemias agudas.

#### Recomendação:

- A profilaxia com fluconazol no TCTH autólogo é opcional e deve ser bem indicada em situações de maior risco para candidíase invasiva como mucosite gastrointestinal grave, manipulação *in vitro* do enxerto ou uso de análogos da purina (fludarabina ou cladribina) ou alentuzumabe nos últimos seis meses pré-TCTH
- Pacientes em TCTH alogênico ou em quimioterapia de indução ou resgate de leucemias agudas ou síndromes mielodisplásicas
- Pacientes com antecedente de micose invasiva em especial em sítios paranasal ou pulmonar deverão receber profilaxia antifúngica com anfotericina B até ocorrência de enxertia (profilaxia secundária)

Os antifúngicos a serem empregados profilaticamente são:

<i>Antifúngico</i>	<i>Posologia</i>
Fluconazol	200-400mg/dia EV ou VO
Anfotericina B deoxicolato	50mg/dia EV

### III. Uso de terapias empíricas ou específicas durante o período de neutropenia febril

Na vigência de neutropenia febril (NF) definida como temperatura axilar superior a 38,1°C ou entre 38-38,1°C por mais de uma hora, o paciente deverá ser manejado de forma semelhante a pacientes com neutropênicos febris com doenças oncológicas, iniciando-se medidas terapêuticas de forma precoce e ágil (tempo para diagnóstico de neutropenia febril, propedêutica diagnóstica e início de antimicrobianos inferior a 2 horas). Pacientes neutropênicos sem febre com sinais infecciosos devem ser tratados como pacientes em NF.

Pacientes com relação ao risco de neutropenia febril podem ser classificados em baixo e alto risco. Pacientes de alto risco consistem naqueles com previsão de neutropenia maior que sete dias e neutropenia profunda (<100/mm<sup>3</sup>) e/ou portadores de disfunções orgânicas graves ou sinais ou sintomas clínicos como hipotensão arterial, pneumonia, dor abdominal de início recente ou alterações neurológicas. Pacientes submetidos a TCTH e a quimioterapia de leucemias agudas serão considerados sempre como de alto risco. Pacientes de baixo risco serão aqueles com previsão de neutropenia menor que sete dias, sem disfunções ou com as mesmas compensadas. Ferramenta específica para classificação de risco é fornecida pelo escore MASCC disponível em: <http://www.qxmd.com/calculate-online/hematology/febrile-neutropenia-mascc>

Uma vez que estabelecida a NF, imediatamente será iniciado terapia antimicrobiana de amplo espectro após a coleta de exames de culturas:

- Hemoculturas para bactérias e fungos
- Urocultura
- Cultura de secreções (*swabs*, abscessos, fezes e outras)
- Cultura de sangue de cateter venoso profundo (cateter duplo-lúmen siliconizado, cateter implantável de Hickmann ou *portocath*)

Persistindo febre após 48 horas do início de terapia antimicrobiana, novas amostras para culturas devem coletadas para documentação microbiológica de infecção.

Os seguintes exames de imagem deverão ser realizados:

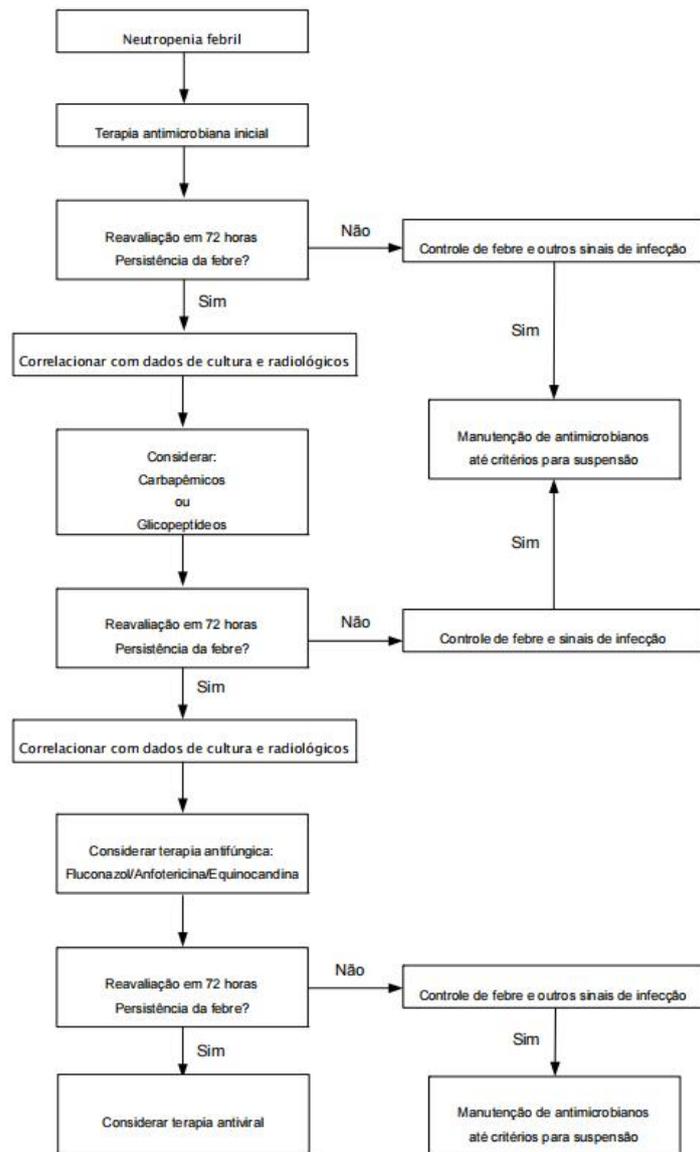
- Radiografia de tórax
- Tomografia de acordo com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Tomografias de tórax e seios paranasais sempre deverão ser realizadas considerando-se suspeita de infecção

fúngica ou terapia antifúngica empírica na NF

- Demais exames de acordo com sintomas apresentados pelo paciente

A despeito da falta de consenso, os marcadores laboratoriais de inflamação proteína C reativa (PCR) e procalcitonina deverão ser considerados em conjunção com demais dados clínicos e laboratoriais.

O fluxograma a seguir aponta para os passos que norteiam o manejo do paciente neutropênico febril.



O regime antimicrobiano empírico inicial deve contemplar toxicidade mínima, atividade bactericida e atividade anti-*Pseudomonas*. Consistem opções a serem empregadas como terapia antimicrobiana inicial na NF:

<i>Terapia antimicrobiana inicial</i>	<i>Posologia</i>
Cefepime	2g 8/8h EV
Piperacilina + Tazobactan	4,5g 6/6h EV
Ceftazidima + Amicacina	1-2g 8/8h EV 500mg 12/12h EV
Levofloxacina	500mg 12/12h EV

A modificação no esquema antimicrobiano empírico inicial deve ser norteada por dados clínicos (persistência de febre, deterioração clínica e disfunções orgânicas) e microbiológicos (culturas, pesquisa direta de agentes infecciosos e seus produtos). Nesse contexto, especial consideração será dada a carbapenêmicos, glicopeptídeos e antifúngicos. É necessário conhecimento que tempo médio para defervescência de febre em pacientes neutropênicos febris é de cinco dias.

Carbapenêmico como droga empírica inicial não é encorajado, principalmente devido sua associação com colite pseudomembranosa. Essa classe deverá ser restrita à falha terapêutica ou a situações epidemiológicas específicas como surtos de enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro expandido (ESBL).

<i>Carbapenêmicos</i>	<i>Posologia</i>
Imipenem (+ Cilastatina)	500mg 6/6h EV
Meropeném	1g 8/8h EV

O uso profilático de quinolona não implica modificações no esquema empírico de antimicrobianos na NF.

Glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) não devem fazer parte da escolha empírica inicial pelo risco de seleção de cepas, emergência de enterococos resistentes e por não demonstrar nenhum benefício em relação à mortalidade e ao tempo para resolução da febre. A persistência de febre após 48-72 horas por si não é indicação da introdução de glicopeptídeos. Todavia deverão ser considerados em situações específicas como:

- Sepses grave ou choque séptico
- Evidências de bacteremia ou suspeita de infecções relacionadas a cateter venoso profundo
- Evidência radiológica de pneumonia
- Evidências de infecção de pele ou partes moles
- Isolamento de bactérias gram-positivas resistentes particularmente *Staphylococcus aureus*

meticilino-resistentes (MRSA) ou estreptococos resistentes a penicilina;

- Mucosite grau III ou IV
- Profilaxia com quinolona

<i>Glicopeptídeos</i>	<i>Posologia</i>
Vancomicina	1g 12/12h EV
Teicoplanina	400mg (6mg/Kg) 12/12h (6 doses) 400mg/dia a partir da 7ª dose

Se houver mucosite gastrointestinal grave associada a dor abdominal de início agudo em que se suspeita tífite ou enterocolite neutropênica avaliação por tomografia de abdome será conduzida. Especificamente a essa condição os seguintes esquemas de antimicrobianos são sugeridos:

<i>Antimicrobianos</i>
Piperacilina e Tazobactan
Cefepime + Metronidazol
Carbapenêmicos

Modificações no esquema antimicrobiano inicial serão consideradas em pacientes infectados por germes multirresistentes devendo-se reconhecer como situações de risco ocorrência de infecções prévias, colonização por essas bactérias e surtos de infecções por esses germes na instituição. Nesse ínterim, chama-se a atenção para os seguintes grupos de bactérias:

- *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (MRSA): considerar glicopeptídeos
- Enterococos resistente à vancomicina (VRE): considerar linezolida
- Enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL): considerar carbapenêmicos
- *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC): considerar polimixina

#### **Tempo de uso do antimicrobiano**

A febre demora cerca de cinco dias para resolver, portanto, não é indicada troca de antimicrobiano apenas por persistência de febre antes de 72-96 horas se o espectro antimicrobiano está adequado, o estado geral está mantido e exames microbiológicos não apontarem para crescimento de bactérias resistentes ao esquema inicial.

A duração do tratamento antimicrobiano deverá ser guiada pela documentação de infecção (critérios do *Immunocompromised Host Society*) e pela recuperação da contagem de neutrófilos (neutrófilos

>500/mm<sup>3</sup>). Em pacientes sem documentação de infecção (melhora e estabilidade clínica, exames radiológicos normais, culturas sem crescimento de microrganismos) e com recuperação neutrofílica, a antibioticoterapia poderá ser suspensa.

Se infecção for devidamente documentada por exames de cultura ou radiológicos, o tempo de tratamento seguirá padrão clássico de tratamento do tipo de infecção, todavia, a terapia antimicrobiana não deverá ser suspensa antes da recuperação neutrofílica.

Para pacientes estáveis e sem febre com perspectiva de neutropenia prolongada e sem infecção documentada, a utilização de antimicrobiano poderá ser suspensa após 5-7 dias com instituição de antimicrobianos profiláticos. Não é recomendada a suspensão do tratamento em pacientes com instabilidade hemodinâmica, mucosite ou outros fatores de risco para infecção que não neutropenia.

### Manejo das infecções fúngicas

As infecções fúngicas implicam em elevada morbimortalidade no paciente onco-hematológico. Febre persistente ou recorrente a despeito de antibióticos em pacientes com neutropenia superior a sete dias ou neutropenia com perspectivas de se prolongar além de sete dias sem emprego de fluconazol, fungos do gênero *Candida* e fungos filamentosos são potenciais agentes etiológicos. Se fluconazol está em uso, é recomendado o início de terapia antifúngica empírica com espectro para espécies de *Candida* resistentes a fluconazol (*Candida glabrata* e *Candida kruzei*) e fungos filamentosos (AI) em associação a instituição de conjunto de medidas para o diagnóstico das mesmas incluindo tomografias de seios paranasais e tórax, culturas e dosagem sérica de galactomanana.

A terapia preemptiva será considerada para início de terapia antifúngica quando de evidências sorológicas ou achados tomográficos sugestivos de infecção fúngica em curso a despeito de outros sinais clínicos decorrentes de infecção.

Recomendação:

- Monitorização periódica de galactomanana sérica (2-3 vezes/semana) (BII)
- Avaliação por tomografia computadorizada de tórax e seios paranasais para pacientes com febre persistente ou recorrente, independente da presença de sinais e sintomas respiratórios (AII)

Para a terapia antifúngica empírica, serão consideradas as seguintes opções terapêuticas:

<i>Antifúngicos</i>	<i>Condição</i>
Fluconazol	Terapia antifúngica quando são consideradas espécies de <i>Candida</i> sensíveis ao fluconazol
Caspofungina Anfotericina Voriconazol	Terapia antifúngica quando são consideradas espécies de <i>Candida</i> resistentes ao fluconazol ou fungos filamentosos

Pacientes em uso concomitante de drogas nefrotóxicas, doença de base com alto risco de insuficiência renal ou com disfunção renal prévia não devem receber anfotericina B em deoxicolato (DII).

Em situações com infecção fúngica documentada, as recomendações são as seguintes:

1. Aspergilose invasiva: voriconazol IV ou VO (6 mg/kg 12/12h no primeiro dia e após 4 mg/kg 12/12h) (AI), porém, em pacientes graves, usar apresentação intravenosa no início (AIII); anfotericina B lipossomal (3mg/kg/d) (BI); anfotericina B desoxicolato (1-1,5mg/kg/dia) até melhora clínica (não dose acumulada utilizar dose acumulada com critério). Avaliar necessidade de terapia combinada se o paciente não responde à terapia (BII)
2. Candidíase invasiva: equinocandina (caspofungina) se profilaxia com fluconazol prévia (maior risco de *C. glabrata* ou *C. krusei*) ou paciente instável (AI). Constituem outras opções anfotericina B lipossomal (BI), anfotericina B desoxicolato (0,8-1mg/kg/dia) ou voriconazol (para pacientes sem fluconazol prévio) (BI). Fluconazol poderá ser dado a pacientes estáveis e sem exposição prévia a azólico (AI)
3. Fusariose: dados *in vitro* sugerem que *Fusarium solani* (espécie mais frequente) tem suscetibilidade reduzida aos azólicos, sendo indicado início do tratamento com uma preparação lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg) AIII. Outra opção é voriconazol IV ou VO (6mg/kg 12/12 h D1 com 4mg/kg 12/12h após primeiro dia) (BIII). Considerar terapia combinada se paciente não responde à terapia (BIII).
4. Zigomicose: como única opção sugere-se preparação lipídica de anfotericina B (3-5mg/kg). Posaconazol VO é uma opção na terapia.

#### **Manejo das infecções virais na neutropenia**

Durante o período de neutropenia, algumas infecções virais requerem manejo especial. Essas infecções tem sua ocorrência diretamente relacionada ao tempo e intensidade de neutropenia sendo portanto mais frequentes em pacientes submetidos TCTH alogênico.

1. Herpes simples vírus (HSV): diagnóstico de doença pelo HSV deve ser feito pela detecção do vírus em biópsia de tecidos, isolamento viral ou imuno-histoquímica com anticorpos monoclonais. Cepas de HSV resistentes ao aciclovir devem ser tratadas com foscarnet (40mg/kg 8/8h ou 60mg/kg 12/12h EV por 7-21 dias ou até cicatrização das lesões) (BIII). No caso de resistência ao foscarnet, o tratamento deve ser feito com o cidofovir (5mg/kg uma vez por semana por duas semanas e, a seguir, uma vez por semana a cada duas semanas), sempre associado ao probenecid e com boa hidratação do paciente (BIII). No caso de lesões cutâneas por HSV resistentes ao aciclovir passíveis de tratamento tópico, esse poderá ser feito com cidofovir gel (0,3% ou 1%) uma vez ao dia ou com solução de trifluridina 5% a cada 8 horas.

2. Herpes vírus humano tipo 6 (HHV-6): é o agente causador do exantema súbito e geralmente todas as crianças se infectam até os três anos de idade. A reativação pós-transplante e os quadros mais consistentemente associados ao HHV-6 são o retardo na enxertia de plaquetas e monócitos, *rash* cutâneo e encefalite. Outras manifestações frequentemente relatadas são pneumonia intersticial idiopática, febre e hepatite, porém com menor evidência de associação com o HHV-6. O diagnóstico de reativação de infecção pelo HHV-6 deve ser feito por PCR quantitativo em amostras de sangue total, plasma ou soro (BII). A encefalite é diagnosticada pela detecção de HHV-6 por PCR em líquido apresentando alterações neurológicas variadas e alterações em ressonância magnética encefálica (BII). Suspeita-se que o HHV-6 pode ser o causador da falha de enxertia quando se detecta reativação por este agente no período de neutropenia (BIII). O tratamento é feito com ganciclovir (5mg/kg 12/12h) ou foscarnet (60mg/kg 8/8h) por pelo menos três semanas (BII)
  
3. Durante exposição ou surtos por vírus influenza, considerar tratamento empírico com inibidores de neurominidase viral (oseltamivir) se pacientes neutropênicos apresentam sintomas respiratórios compatíveis com infecção

#### **Pneumonias intersticiais**

As principais causas são *Pneumocystis jiroveci*, reativação de CMV e outros agentes virais. Para tal, a pesquisa de material genético viral ou demonstração de fungo ou vírus em amostra biológica de órgão comprometido (sangue, lavado broncoalveolar, biópsia transbrônquica) são fundamentais para diagnóstico e início de tratamento.

## ANEXO 02

<b>Escore de risco MASCC em neutropenia febril</b>	
<i>Característica</i>	<i>Pontos</i>
Intensidade dos sintomas	*
Ausência de hipotensão	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Portador de tumor sólido ou ausência de infecção fúngica	4
Ausência de desidratação	3
Não hospitalizado no aparecimento da febre	3
Idade menor que 60 anos	2
O risco é definido pela somatória dos pontos: $\geq 21$ : baixo risco; $< 21$ : alto risco.	
* sem sintomas ou sintomas leves = 5 pontos; sintomas moderados a graves = 3 pontos.	

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

## ANEXO 03

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

### DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

#### - DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título Público:** Impacto do tempo de início da antibioticoterapia no desfecho clínico em pacientes oncohematológicos admitidos com neutropenia febril no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo  
**Pesquisador Responsável:** Helio Moraes de Souza  
**Contato Público:** Helio Moraes de Souza  
**Condições de saúde ou problemas estudados:**  
**Descritores CID - Gerais:**  
**Descritores CID - Específicos:**  
**Descritores CID - da Intervenção:**  
**Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP:** 31/08/2022



#### - DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

**Nome da Instituição:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro  
**Cidade:** UBERABA

#### - DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**Comitê de Ética Responsável:** 8667 - Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - HC/UFTM  
**Endereço:** R. Benjamin Constant, 16  
**Telefone:** (34)3318-5319  
**E-mail:** cep.hctm@ebserh.gov.br

#### - CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

\_\_\_\_\_

#### - CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

\_\_\_\_\_

[Voltar](#)

## APÊNDICE A



Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Departamento de Clínica Médica

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, 250 – Nossa Senhora da Abadia, 38025-440, Uberaba - MG.

Fone: (34)30743247

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **Impacto do tempo de início da antibioticoterapia no desfecho clínico em pacientes oncohematológicos admitidos com neutropenia febril no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro**, cujo objetivo é “Avaliar o impacto do tempo de início da antibioticoterapia no desfecho clínico em pacientes oncohematológicos admitidos com neutropenia febril no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo”.

Diante da necessidade do reconhecimento imediato da neutropenia febril (NF), por ser considerada uma emergência médica grave e da ausência de informações a respeito do perfil de atendimento de pacientes com NF do HC/UFTM, desde a assistência pré-hospitalar, necessitamos de estudos para traçar o perfil da assistência médica desses pacientes. Essa pesquisa vai avaliar o impacto do tempo de início de antibioticoterapia no desfecho clínico dos pacientes.

Essa pesquisa é importante, pois, nos permitirá avaliar o nível de eficácia e de conformidade aos protocolos, apontar eventuais falhas e ainda propor melhor orientação aos pacientes e treinamento às equipes direcionado à solução das inadequações.

Caso aceite participar, será necessário responder à uma entrevista clínica composta por 16 perguntas, aplicadas pelo pesquisador. Será realizada durante a internação hospitalar.

Para evitar a perda de confidencialidade, nós utilizaremos códigos (letras e/ou números) em substituição ao seu nome para a sua identificação na pesquisa, e todos os resultados serão armazenados em banco de dados com acesso exclusivo dos pesquisadores com vistas a manter a confidencialidade das informações.

Você não terá nenhum benefício direto com sua participação, entretanto com este trabalho haverá a possibilidade na melhoria da assistência médica dos pacientes com NF. Sua participação é voluntária, e em decorrência disso você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você também não terá nenhum gasto por participar nesse estudo.

Você pode se recusar a participar do estudo, ou se retirar a qualquer momento, sem que haja qualquer constrangimento junto aos pesquisadores ou prejuízo quanto aos atendimentos de saúde nesta ou em qualquer outra unidade hospitalar. Para isso basta dizer ao pesquisador que lhe entregou este documento. Em qualquer momento, você pode obter quaisquer informações sobre a sua participação nesta pesquisa, diretamente com os pesquisadores ou por contato com o CEP/HC-UFTM.

Sua identidade não será revelada para ninguém, ela será de conhecimento somente dos pesquisadores da pesquisa. Seus dados serão publicados em conjunto, sem o risco de você ser identificado, mantendo o seu sigilo e privacidade. Você tem direito a requerer indenização diante de eventuais danos que você sofra em decorrência dessa pesquisa.

Ressaltamos que neste período de cinco anos, caso haja interesse, por parte dos pesquisadores, em utilizar seus dados em outro projeto de pesquisa, a pesquisa será submetida

1 novamente para apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Instituição e você será  
2 novamente contatado para decidir se participa ou não dessa nova pesquisa e se concordar deve  
3 assinar novo TCLE.

4  
5 \*Dúvidas ou denúncia em relação a esta pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de  
6 Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (CEP/HC-UFTM), pelo e-mail: [cep.hctm@ebserh.gov.br](mailto:cep.hctm@ebserh.gov.br), pelo telefone  
7 (34) 3318-5319, ou diretamente no endereço Rua Benjamim Constant, 16, Bairro Nossa Senhora da Abadia – Uberaba – MG  
8 – de segunda a sexta-feira, das 07h às 12h e das 13h às 16h.

9  
10  
11  
12 Eu, \_\_\_\_\_, li e/ou ouvi o  
13 esclarecimento acima referente a pesquisa **Impacto do tempo de início da antibioticoterapia no**  
14 **desfecho clínico em pacientes oncohematológicos admitidos com neutropenia febril no Hospital de**  
15 **Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro**. Compreendi para que serve a pesquisa e  
16 quais procedimentos serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios da  
17 pesquisa. Entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem  
18 justificar minha decisão e que isso não afetará atendimentos de saúde que estou recebendo, nesta  
19 ou em qualquer outra unidade hospitalar. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei  
20 despesas e não receberei dinheiro para participar da pesquisa. Concordo em participar da pesquisa,  
21 **Impacto do tempo de início da antibioticoterapia no desfecho clínico em pacientes**  
22 **oncohematológicos admitidos com neutropenia febril no Hospital de Clínicas da Universidade**  
23 **Federal do Triângulo Mineiro**, e receberei uma via assinada deste documento.

24  
25 Uberaba, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

26  
27 \_\_\_\_\_/  
28 NOME/ ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO

29  
30  
31 \_\_\_\_\_  
32 Assinatura do pesquisador assistente  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49

## APÊNDICE B

### FORMULÁRIO DE ENTREVISTA

Nome: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_ Data Nascimento: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

1) Número de Identificação:

2) Sexo: M ( ) F ( ) Idade: \_\_\_\_\_ Cor: B ( ) P ( ) N ( ) A ( )

3) Endereço: \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_

4) Qual foi o seu primeiro sintoma?

5) Qual foi a primeira atitude tomada?

6) Fez uso de termômetro para verificar a temperatura axilar?

7) Usou alguma medicação?

8) Procurou assistência médica? De que forma?

9) Qual foi o dia da semana?

10) Como você avalia a disponibilidade/agilidade do serviço de saúde em atender sua queixa?

11) Você foi transferido para hospital de referência?

12) Qual foi o meio de transporte utilizado?

13) Quanto tempo levou entre o início dos sintomas e assistência médica na origem?

14) Quanto tempo levou entre assistência médica na origem e transferência para o hospital de referência?

15) Você foi informado sobre a importância de procurar assistência médica com rapidez a partir do início dos sintomas? Caso positivo, como foram passadas as informações?

16) Ao ser admitido no serviço de referência, permaneceu muito tempo na triagem?

17) Após a triagem, em quanto tempo foi avaliado por médico?

18) Permaneceu em leito de isolamento?

19) Com quanto tempo, após sua chegada ao hospital foi iniciado antibiótico?

DATA	RUBRICA DO PARTICIPANTE	RUBRICA DO PESQUISADOR