

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE CURVA TÉRMICA COMO PREDITOR DE
DESFECHOS GRAVES EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS COM
NEUTROPENIA FEBRIL

JHON WESLEY FERNANDES BRAGANÇA MIRANDA

Belo Horizonte

2022

JHON WESLEY FERNANDES BRAGANÇA MIRANDA

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE CURVA TÉRMICA COMO PREDITOR DE
DESFECHOS GRAVES EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS COM
NEUTROPENIA FEBRIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Roberta Maia de Castro Romanelli.

Coorientadora: Prof^a. Dr^a Karla Emília de Sá Rodrigues.

Belo Horizonte

2022

M672a Miranda, Jhon Wesley Fernandes Bragança.
Avaliação de parâmetros de curva térmica como preditor de desfechos graves em pacientes oncológicos pediátricos com Neutropenia Febril [recursos eletrônicos]. / Jhon Wesley Fernandes Bragança Miranda. - - Belo Horizonte: 2022.
65f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Roberta Maia de Castro Romanelli.
Coorientador (a): Karla Emília de Sá Rodrigues.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neutropenia Febril. 2. Pediatria. 3. Criança. 4. Fatores de Risco. 5. Dissertação Acadêmica. I. Romanelli, Roberta Maia de Castro. II. Rodrigues, Karla Emília de Sá. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WH 200

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-
GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DA SAÚDE SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

FOLHA DE APROVAÇÃO

CURVA TÉRMICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS COM NEUTROPENIA FEBRIL

JHON WESLEY FERNANDES BRAGANÇA MIRANDA

Dissertação de Mestrado defendida no dia 25 de fevereiro de 2022 como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde — Saúde da Criança e do Adolescente e aprovada pela Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação supramencionado constituída pelas Professoras Doutoras: Roberta Maia de Castro Romanelli - Orientadora (UFMG), Lilian Martins de Oliveira Diniz (UFMG), Camila Silva Peres Cancela (UFMG) e Karla Emília de Sá Rodrigues - Coorientadora (UFMG).

Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Camila Silva Peres Cancela, Professora do Magistério Superior**, em 25/02/2022, às 17:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Roberta Maia de Castro Romanelli, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 25/02/2022, às 17:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Karla Emília de Sa Rodrigues, Professora do Magistério Superior**, em 26/02/2022, às 11:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lilian Martins Oliveira Diniz, Membro**, em 01/03/2022, às 10:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1282596** e o código CRC **CF08F603**.

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Humberto José Alves

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenadora: Prof^a. Roberta Maia de Castro Romanelli

Sub-Coordenador: Prof^a. Débora Marques de Miranda

Colegiado

Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Eduardo Araújo de Oliveira – Suplente

Débora Marques de Miranda -Titular

Leandro Fernandes Malloy Diniz – Suplente

Helena Maria Gonçalves Becker -Titular

Ana Cristina Côrtes Gama – Suplente

Jorge Andrade Pinto – Titular

Alexandre Rodrigues Ferreira – Suplente

Juliana Gurgel Giannetti -Titular

Ivani Novato Silva – Suplente

Maria Candida Ferrarez Bouzada Viana -Titular

Lêni Márcia Anchieta – Suplente

Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Luana Caroline dos Santos – Suplente

Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Cássio da Cunha Ibiapina – Suplente

Dedico a todos os professores que
fizeram parte da minha educação.

AGRADECIMENTOS

À professora Roberta, pela paciência, cuidado e profissionalismo durante toda a construção do conhecimento. Serei sempre grato.

À professora Karla, pela troca de conhecimento e abertura para podermos trabalhar juntos.

Ao Fernando, por todo apoio e paciência em trabalhar com o banco de dados e me ensinar como entender melhor a estatística.

À minha mãe, por ser minha maior incentivadora, desde o ensino fundamental, sendo minha professora e me ensinando que a ser uma pessoa melhor a cada dia, muito obrigado.

Minha família do coração que sempre esteve junto, torcendo e me dando forças para chegar até esse momento.

À família que construí, obrigado pela paciência, entender os momentos que me ausentei para poder estudar e estar sempre ao meu lado.

Ao ensino público que tive desde o ensino fundamental até hoje, sou fruto dessa luta de ensino diária dos professores. Tenho muito orgulho de ser filho do ensino público!

RESUMO

Febre e neutropenia continuam sendo complicações frequentes em pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia para o tratamento do câncer. Até 80% das crianças com leucemia e 50% das crianças com tumores sólidos vão desenvolver neutropenia febril (NF) durante o tratamento oncológico, sendo a bacteremia uma das causas mais importantes da morbidade e mortalidade devido a graves complicações. O objetivo do trabalho é descrever as características clínicas e a curva térmica de pacientes pediátricos oncológicos (inferior a 17 anos) neutropênicos febris assistidos em hospital de referência, entre 2016 e 2018. A casuística final foi composta por 204 episódios de NF, sendo 51% do sexo masculino, com idade média de 7,4 anos. A temperatura mediana variou de 37,8°C a 39,5°C no período de internação, a temperatura máxima variou de 37,8°C a 41°C, e a média da temperatura máxima foi 38,7°C. Na regressão linear multivariada, apenas o tempo de tratamento apresentou associação para os desfechos Temperatura máxima observada e Tempo de febre. Observa-se que a cada 5 dias de tratamento, há uma redução de 1 dia de febre, e a cada 10 dias de tratamento, uma redução de 1°C na temperatura máxima. Na literatura, há uma escassez de trabalhos que trabalhem um ponto de corte para a predição das complicações. Nesse trabalho, o tempo de tratamento apresentou associação com a temperatura máxima observada e o tempo de febre, sendo que a cada 5 e 10 dias tratamento, reduz 1 de febre e 10 dias de tratamento, respectivamente. A temperatura máxima observada foi maior (0,2°C a 0,3°C) entre os pacientes que tinham CVC, diagnóstico de neoplasia hematológica e mucosite. Trabalhos que estratifiquem os achados desse trabalho, como o tempo de tratamento, tipos de tratamento em relação à curva térmica nos diferentes grupos de risco, podem levar em um melhor entendimento do paciente neutropênicos febril.

Palavras-chave: Neutropenia febril; Pediatria; Criança; Fatores de risco.

ABSTRACT

Fever and neutropenia remain frequent complications in pediatric patients undergoing chemotherapy for cancer treatment. Up to 80% of children with leukemia and 50% of children with solid tumors will develop febrile neutropenia (FN) during cancer treatment, with bacteremia being one of the most important causes of morbidity and mortality due to severe complications. The objective of this study is to describe the clinical characteristics and the thermal curve of pediatric oncology patients (<17 years old) with febrile neutropenic patients treated at a referral hospital between 2016 and 2018. The final series consisted of 204 episodes of FN, 51% of which were male, with a mean age of 7.4 years. The median temperature ranged from 37.8°C to 39.5°C during the hospitalization period, the maximum temperature ranged from 37.8°C to 41°C, and the mean maximum temperature was 38.7°C. In the multivariate linear regression, only the treatment time was associated with the outcomes Maximum observed temperature and Fever time. It is observed that for every 5 days of treatment, there is a reduction of 1 day of fever, and for every 10 days of treatment, a reduction of 1°C in the maximum temperature. In the literature, there is a scarcity of studies that work with a cut-off point for the prediction of complications. In this work, the treatment time was associated with the observed maximum temperature and the fever time, and every 5 and 10 days of treatment, it reduces 1 of fever and 10 days of treatment, respectively. The maximum temperature observed was higher (0.2°C to 0.3°C) among patients who had CVC, diagnosis of hematologic malignancy and mucositis. Studies that stratify the findings of this study, such as treatment time, types of treatment in relation to the thermal curve in different risk groups, may lead to a better understanding of febrile neutropenic patients.

Keywords: Febrile neutropenia; Pediatric; Children; Risk factors.

LISTA DE SIGLAS

Cells/mm³ - Células por milímetro cúbico

CVC – Cateter Venoso Central

DP – Desvio Padrão

HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

IC – Intervalo de confiança

L – Litro

LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA – Leucemia Mielóide Aguda

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina

NF – Neutropenia Febril

°C – Graus Celsius

OR - Razão de chances (*Odds Ratio*)

PCR – Proteína C Reativa

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

SCIH – Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VRE – *Enterococcus* Resistente à Vancomicina

LISTA DE FIGURAS

Artigo de revisão

Figura 1: Artigos selecionados para a revisão integrativa sobre mensuração de temperatura em pacientes com neutropenia febril. Belo Horizonte, 2022.

Artigo original

Figura 1: Curva ROC com variáveis dias de febre, mediana da mediana, máxima da máxima, neutrófilo na admissão, tempo de tratamento, para avaliação dos desfechos recrudescência, choque e óbito, em crianças com episódios de neutropenia febril em serviço de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

LISTA DE TABELAS

Artigo de revisão

Tabela 1: Caracterização dos estudos incluídos sobre neutropenia febril em pacientes oncológicos pediátricos. Belo Horizonte, MG, 2022.

Artigo original

Tabela 1: Características demográficas e clínicas de crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

Tabela 2: Análise univariada para os desfechos categóricos, de 204 crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

Tabela 3: Análise multivariada para os desfechos categóricos, de crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

Tabela 4: Valores de corte e área sob a curva ROC dos desfechos categóricos de crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

Tabela 5: Análise univariada para os parâmetros de curva térmica de crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

Tabela 6: Análise multivariada para os parâmetros de curva térmica de crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	13
2- ARTIGO DE REVISÃO	16
3- OBJETIVOS.....	37
3.1. Objetivo geral.....	37
3.2. Objetivo específico	37
4- MÉTODOS.....	38
4.1. Caracterização do estudo.....	38
4.2. Local do estudo	38
4.3. População Alvo	38
4.3.1. Critérios de inclusão	38
4.3.2. Critérios de exclusão.....	38
4.4. Tamanho da amostra.....	38
4.5. Coleta de dados	38
4.6. Análise estatística	39
4.7 Aspectos éticos	39
5- RESULTADO E DISCUSSÃO.....	40
5.1. Artigo Original.....	40
6- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
7- ANEXO.....	58
7.1 Anexo 1: Folhas de aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa.....	58
8- APÊNDICE.....	62
8.1Apêndice 1. Formulário de coleta de dados do protocolo de pesquisa: Pacientes onco-hematológicos com neutropenia.	62

1. INTRODUÇÃO

Neutropenia febril (NF) é um problema grave comum e potencialmente fatal em pacientes em tratamento quimioterápico¹. É a principal causa de procura no departamento de emergência e admissão hospitalar não planejada em tratamento quimioterápico com doença oncológica. Até 80% das crianças com leucemia e 50% das crianças com tumores sólidos, desenvolverão NF durante o tratamento oncológico²⁻⁴. O tratamento imediato e administração de antibióticos intravenosos de amplo espectro são necessários para a redução da mortalidade e melhora dos resultados do tratamento⁵.

NF é a presença da temperatura de $>38,3^{\circ}$ ou duas mensurações consecutivas de $>38,0^{\circ}\text{C}$ ao longo de duas horas, com uma contagem absoluta de neutrófilos de $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ ⁶. A febre durante a neutropenia induzida por quimioterapia pode ser a única indicação de uma infecção subjacente grave, porque os sintomas e sintomas de inflamação geralmente são atenuados. Os médicos devem estar bem cientes dos riscos de infecção, métodos diagnósticos e terapias antimicrobianas necessárias para o manejo de pacientes febris durante o período neutropênico⁷.

Apesar do alto efeito pessoal e econômico do diagnóstico, existe uma vasta heterogeneidade no limite de temperatura usado clinicamente para a definição de febre e, portanto, febre na neutropenia⁸. Uma definição de febre amplamente utilizada, especificamente, os limites de temperatura para definir a febre, abrange uma temperatura persistente $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, ou uma única temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, ou uma única temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, mas as definições usadas clinicamente e em pesquisas variam de $35,5^{\circ}\text{C}$ a $39,0^{\circ}\text{C}$ ^{7,9-10}. O método de mensuração da temperatura também não é um consenso nos guidelines, utilizadas temperaturas axilares ou timpânicas^{7,11,12}. Essa heterogeneidade reflete a escassa evidência para uma escolha racional desse limite de febre^{1,2}. Restringir o diagnóstico usando limites mais altos de febre tem um grande potencial para reduzir o tratamento excessivo, evitando hospitalizações e administração de antibióticos em pacientes com defervescência espontânea¹³.

Essa ampla variação de temperatura, tipo de termômetro e o local de mensuração reflete uma falta de definição para orientar a assistência à criança com NF. Em relação a essa variabilidade, a associação da contagem de neutrófilos e temperatura ao risco de sepse nesses pacientes é discutível nas diretrizes¹¹.

Conforme formatação regulamentada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (resolução 03/2010), Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), nesta dissertação será apresentada revisão da literatura em forma de artigo de revisão e os resultados e discussão em forma de um artigo original, que serão submetidos para publicação em periódicos. As referências bibliográficas estão ao final das sessões, colocadas em ordem de citação.

REFERÊNCIAS

- 1 Lehrnbecher, T; Robinson, P; Fisher, B; et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2082–94.
- 2 Haeusler, GM; Phillips, RS; Lehrnbecher, T; Thursky, KA; Sung, L; Ammann, RA. Core outcomes and definitions for pediatric fever and neutropenia research: a consensus statement from an international panel. *Pediatr Blood Cancer*, 2015; 62: 483–89.
- 3 Cancer Institute NSW. Paediatric fever and neutropenia [internet]. NSW Government. 2018 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://education.eviq.org.au/courses/paediatric/paediatric-fever-and-neutropenia>.
- 4 Northcott, K; Gibson, K; Peters, MDJ. Nurse-initiated protocols in the emergency department management of pediatric oncology patients with fever and suspected neutropenia: a scoping review protocol. *JB I Evid Synth*, 2021; 19(5):1243–1250.
- 5 Das, A; Trehan, A; Oberoi, S; Bansal, D. Validation of risk stratification for children with febrile neutropenia in a pediatric oncology unit in india. *Pediatr Blood Cancer*, 2016; 64, e26333.
- 6 Klastersky, J; De Naurois, J; Rolston, K; Rapoport, B; Maschmeyer, G; Aapro, M; et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2016; 27(5):111–8.
- 7 Freifeld, AG; Bow, EJ; Sepkowitz, KA; Boeckh, MJ; Ito, JI; 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: e56–93. doi: 10.1093/cid/cir073 PMID: 21258094.
- 8 Binz, P; Bodmer, N; Leibundgut, K; Teuffel, O; Niggli, F.K; Ammann, R.A. Different fever definitions and the rate of fever and neutropenia diagnosed in children with cancer: a retrospective two-center cohort study. *Pediatr Blood Cancer*, 2013; 60: 799–805.

- 9 Ammann, RA; Teuffel, O; Agyeman, P; Amport, N; Leibundgut, K. The Influence of Different Fever Definitions on the Rate of Fever in Neutropenia Diagnosed in Children with Cancer. PLoS ONE, 2015; 10(2): e0117528. doi:10.1371/journal.pone.0117528
- 10 Gibson, F; Chisholm, J; Blandford, E; Donachie, P; Hartley, J; et al. Developing a national 'low risk' febrile neutropenia framework for use in children and young people's cancer care. Support Care Cancer, 2013; 21: 1241–1251. doi: 10.1007/s00520-012-1653-y PMID: 23262805.
- 11 National Institute for Health Care Excellence. NICE. NG143 Fever in under 5s: assessment and initial management. 2019.
- 12 Erdem, N; et al. The comparison and diagnostic accuracy of different types of thermometers. The Turkish Journal of Pediatrics, 2021; 63: 434-442. ▪ May-June 2021.
- 13 Koenig, C; Bodmer, N; Agyeman, PKA; Niggli, F; Adam, C; Ansari, M; et al. 39·0°C versus 38·5°C ear temperature as fever limit in children with neutropenia undergoing chemotherapy for cancer: a multicentre, cluster-randomised, multiple-crossover, non-inferiority trial. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: 495–502.

2. ARTIGO DE REVISÃO

VALORES DE TEMPERATURA CORPORAL NO PACIENTE PEDIÁTRICO NEUTROPÊNICO FEBRIL: UMA REVISÃO NARRATIVA

Autores: BRAGANÇA, J.W.F; ROMANELLI, R.M.C; RODRIGUES, K.E.S

RESUMO

Trata-se de uma revisão integrativa com pesquisa em bases de dados realizada nas bases eletrônicas Medline, Embase, LILACS e Biblioteca Virtual de Saúde com o objetivo de investigar estudos originais e observacionais que abordam a temperatura corporal definida para neutropenia febril (NF) e sua evolução em pacientes pediátricos. O valor da temperatura na literatura é variável, observando que tendeu ao diagnóstico a partir dos valores de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (Axilar) e $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (Oral) quando mensuração única, sem consenso nos estudos selecionados. Em relação aos eventos adversos e desfechos, há heterogeneidade das populações e da metodologia empregada para a avaliação da temperatura corporal, o que dificulta a comparação entre os estudos. Evidências mais robustas, ou trabalhos que relacionem valores de curva térmica com os desfechos clínicos do paciente, podem ser importantes na construção da estratificação do paciente oncológico pediátrico.

Palavras-chave: Neutropenia febril; Pediatria; Criança; Fatores de risco.

ABSTRACT

This is an integrative review with database research carried out in the electronic databases Medline, Embase, LILACs and the Virtual Health Library with the aim of investigating original and observational studies that address the body temperature defined for febrile neutropenia (FN) and its evolution in pediatric patients. The temperature value in the literature is variable, noting that the diagnosis tended from values of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (Axillary) and $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (Oral) as a single measurement, without consensus in the selected studies. Regarding adverse events and outcomes, there is heterogeneity of populations and the methodology used to assess body temperature, which makes comparisons between studies difficult. More robust evidence, or studies that relate thermal curve values to clinical outcomes of can be important in the construction of pediatric cancer patient stratification.

Keywords: Febrile neutropenia; Pediatric; Children; Risk factors.

INTRODUÇÃO

Febre e neutropenia continuam sendo complicações frequentes em pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia para o tratamento do câncer¹. É a principal causa de procura no departamento de emergência, bem como admissão hospitalar não planejada. Até 80% das crianças com leucemia e 50% das crianças com tumores sólidos vão desenvolver neutropenia febril (NF) durante o tratamento oncológico²⁻⁴. De 10 a 25% dos pacientes terão bacteremia e mais de 80% dos pacientes com neoplasias hematológicas terão pelo menos um episódio de neutropenia febril durante o tratamento, mas apenas 20 a 30% dos episódios de febre terão o foco ou agente infeccioso identificado⁵. Durante os episódios de NF, a bacteremia continua sendo uma das causas mais importantes da morbidade e mortalidade devido a graves complicações⁶. Uma prática padrão descrita por diretrizes e especialistas no tratamento de crianças com câncer, é considerar a NF de etiologia infecciosa e recomenda expandir a investigação para identificar a etiologia do agente infeccioso e a administração de antimicrobianos até que os resultados estejam disponíveis^{1,7}.

A heterogeneidade de crianças com câncer e NF nem sempre é considerada no manejo, uma vez que o tratamento de todos os pacientes é com antimicrobianos intravenosos, independente do risco^{2,8-9}. No final de 2012, um painel pediátrico internacional publicou novas diretrizes para o manejo dos episódios de NF em crianças, propondo a estratificação do risco para complicações infecciosas¹.

Neutropenia é definida por uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a 500 cells/mm³, ou uma ANC inferior a 1.000 cells/mm³ com uma previsão de queda abaixo de 500 cells/mm³ dentro de 48h^{1,5,10-12}.

Febre é comum, mas não a única manifestação de infecções, uma vez que os pacientes podem apresentar hipotermia. Há uma ampla variação de definição dos limites de febre utilizadas na assistência clínica e pesquisas, variando de 37,5°(axilar), 38,3°(oral), 38,5° (axilar) a 39,0°C (axilar)^{5, 7, 13-19}.

Assim, o método de mensuração da temperatura não é um consenso nas diretrizes. De acordo com o *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)⁵, o uso da mensuração axilar não é uma rotina, porque pode não refletir com precisão a temperatura corporal central. Para mensuração da temperatura em crianças com idade até 5 anos, recomenda-se termômetro eletrônico axilar¹⁹. No entanto, o uso da mensuração da temperatura axilar pode ser usado para

pacientes imunossuprimidos devido ao risco de lesão da mucosa anal. Mensurações retais (e exames retais) são evitados durante a neutropenia, para evitar que microrganismos intestinais entrem em na mucosa e nos tecidos moles. De pacientes de 2 a 18 anos, mensurações da temperatura corporal para o primeiro diagnóstico de febre, a preferência é utilizar termômetros timpânicos e axilares²⁰.

Essa ampla variação da temperatura, tipos de termômetro e local de mensuração reflete na falta de uma definição para orientar a assistência a crianças com NF. Em relação a variabilidade, a associação da ANC e temperatura para o risco de sepse nesses pacientes, é discutível nas diretrizes¹⁹.

O debate na comunidade de hematologia e oncologia pediátrica sobre a definição de febre é frequente. Existe uma lacuna na literatura para responder essa questão e a falta de padronização do método de mensuração da temperatura devido às diferenças regionais, bem como a variação do valor da febre, também podem prejudicar a comparação entre os resultados dos diversos estudos e a elaboração de estratégias de enfrentamento da condição.

Nessa revisão, o objetivo foi investigar estudos originais e observacionais que abordam a temperatura corporal definida para NF e sua evolução em pacientes pediátricos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa com pesquisa em bases de dados realizada nas bases eletrônicas Medline (via Pubmed), Embase (via OVID), LILACS e “Biblioteca Virtual de Saúde” (BVS). Os descritores utilizados foram *fever*, *bacteremia*, *sepsis*, *febrile neutropenia*, *children*, *child*, *infant*, e não foi utilizado restrição na língua de publicação. Referências citadas nos artigos selecionados, foram revisados e identificados estudos relevantes para inclusão na análise. As buscas nas respectivas bases foram apresentadas a seguir:

- Pubmed: “fever [Title/Abstract]) OR (bacteremia [Title/Abstract])) AND (febrile neutropenia[Title/Abstract])) AND (children[Title/Abstract])”;
- BVS: “fever OR bacteremia AND febrile neutropenia AND child”;
- Embase: “neutrophil'/exp OR neutrophil) AND ('neutropenia'/exp OR neutropenia)) AND ('fever'/exp OR fever) AND ('children'/exp OR children OR 'infant'/exp OR infant) AND ('bacteremia'/exp OR bacteremia OR 'sepsis'/exp OR sepsis);
- LILACS: “(Fever) OR (Bacteremia) AND (Febrile neutropenia) AND (Child)”.

A pergunta norteadora para inclusão dos artigos foi: “Qual o valor e as técnicas de mensuração de temperatura no diagnóstico e seguimento de Neutropenia Febril em crianças? Foram incluídos artigos originais completos, sem restrição de língua ou tempo. Os estudos foram selecionados a partir dos seguintes critérios de inclusão: população pediátrica (<18 anos) com diagnóstico de doenças onco-hematológicas, com episódios de neutropenia febril; descrição de valores de temperatura corporal ou curva térmica associadas aos episódios de neutropenia febril. Foram excluídos os estudos com outras faixas etárias e outras doenças que não onco-hematológicas e aqueles que não apresentaram as definições de neutropenia febril.

Para a seleção dos artigos foi realizada leitura do título, resumo e artigo na íntegra quando necessário.

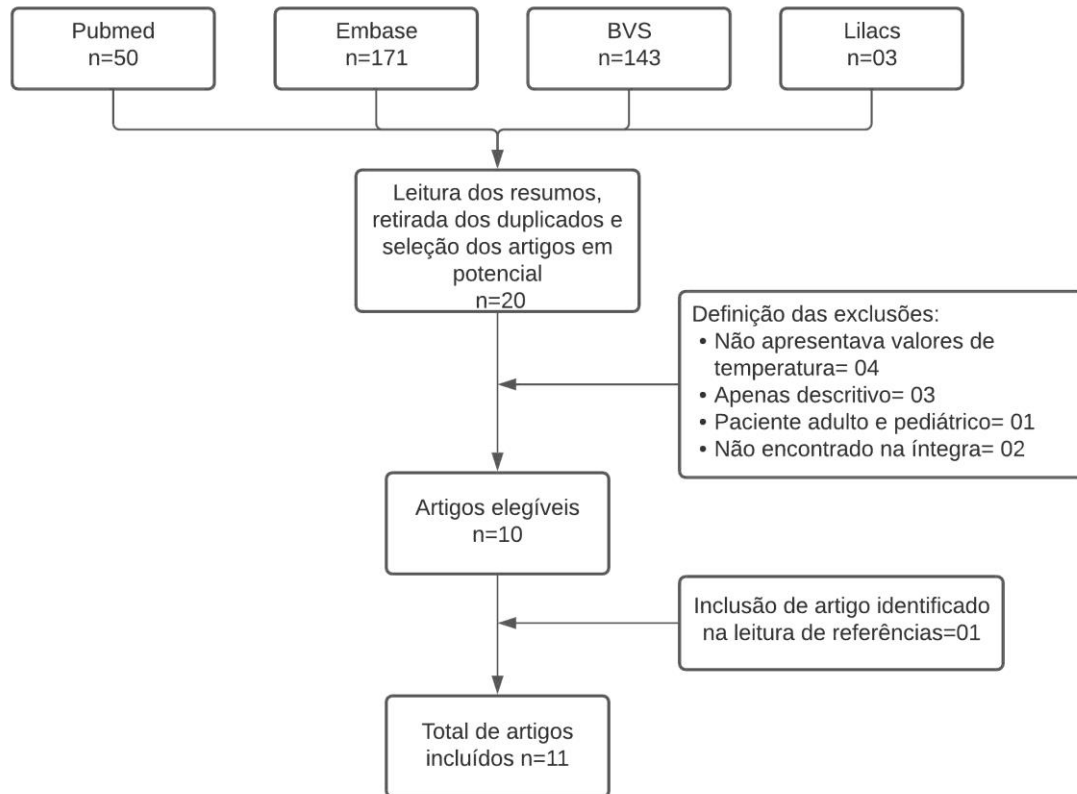
Após a seleção, a extração dos dados foi realizada do artigo selecionado na íntegra e as informações foram agrupadas em tabela, seguindo as diretrizes e checklist para revisão integrativa²¹⁻²³, contendo autores/ano de publicação, título, tipo de estudo, população, objetivo, definição de febre, resultados e intervalo de confiança.

A seleção dos estudos e a extração das informações foram realizadas por dois autores e, em caso de divergências, era avaliado por um terceiro autor. Todos os trabalhos incluídos.

Na primeira análise, foram identificados 367 artigos, com 50 pelo Medline, 171 pelo Embase, 143 pela BVS e 03 pelo LILCAS. Posteriormente, foram selecionados 20 estudos com base na leitura do título e resumo. Após essa fase, foi feita a leitura na íntegra dos artigos, sendo excluídos 10 artigos, por não apresentar valores de temperatura, ter na amostra pacientes acima de 18 anos, por ser apenas estudo descritivo de perfil microbiológico e não terem sido encontrados na íntegra. Durante a leitura dos trabalhos, foi identificado um artigo na leitura das referências, sendo incluído. Assim, o trabalho final foi composto por 11 artigos. A definição da seleção do presente estudo, está descrito na Figura 1.

O STROBE (*Strengthening the Reporting of Observacional Studies in Epidemiology*) foi utilizado para realizar as análises qualitativas dos estudos observacionais²⁴⁻²⁵.

Figura 1 – Artigos selecionados para a revisão integrativa sobre mensuração de temperatura em pacientes com neutropenia febril. Belo Horizonte, 2021.



RESULTADOS

A amostra final desta revisão foi constituída por onze artigos, selecionados conforme critérios descritos anteriormente e encontram-se descritos na Tabela 1. As publicações foram feitas entre 2014 a 2020, nos países Chile, Suíça, Tailândia, Turquia e México, e variados tipos de estudo. Não foram encontrados artigos na literatura brasileira na busca realizada.

O delineamento dos estudos encontrados foram de coorte retrospectivos (05), observacionais (02), clínicos randomizados (02), descritivos retrospectivo e prospectivo (02). O número de participantes variou de 39 a 506 (mediana 150 pacientes)

Tabela 1: Caracterização dos estudos incluídos sobre neutropenia febril em pacientes oncológicos pediátricos. Belo Horizonte, MG, 2021.

Autor/ Ano de publicação	Método	N (Pacientes)	População	Objetivo	Definição de febre e neutropenia	Método de mensuração	Resultado	IC	STR OBE (%)
(A1) Cortés D. 2020 ²⁶	Coorte retrospectiva	91	Crianças com câncer, com bacteremia causada por <i>Streptococcus viridans</i> (SGV)	Descrever as características clínicas e microbiológicas de episódios de NF em crianças com câncer, com bacteremia causada por SGV.	Febre: temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em duas mensurações separadas por 1h ou uma mensuração $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Neutropenia: queda de neutrófilos ≤ 500 céls/ mm^3 ou $< 1.000/\text{mm}^3$ se esperada uma diminuição para $< 500/\text{mm}^3$ nas próximas 24-48 h.	Axilar	Bacteremia sem foco (42%) Infecção respiratória (31%) Infecção associada a CVC (6%) Mucosite (45%) Número de dias de febre (6) Sepse (26%) Internação em CTI (26%)	-	A (95%)
(A2) Koenig C. 2020 ²⁷	Ensaio Clínico randomizado de agrupamentos cruzados, sem cegamento, de não inferioridade.	259	Pacientes com doença maligna e tratada com quimioterapia mielossupressora.	Definir se o limite de temperatura de $39,0^{\circ}\text{C}$ não é inferior a $38,5^{\circ}\text{C}$, em relação à segurança	Febre durante neutropenia ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$; $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9$ céls/L ou menor que $1,0 \times 10^9$ céls/L com uma expectativa de queda para $0,5 \times 10^9$ céls/L em até 48h.	Timpaníco	Febre na neutropenia para $39,0^{\circ}\text{C}$ versus $38,5^{\circ}\text{C}$ (resultado da eficácia) - RR 0.83 (0.98-1.00) Febre na neutropenia para eventos adversos severos para $39,0^{\circ}\text{C}$ versus $38,5^{\circ}\text{C}$ - RR 0,56 (0,72-1.33)	Análise univariada: Evento adverso - 0,56 (p=0.0001) Sepse grave - 0,56 (IC0.39-0.79) (p=0.0010) Infecção documentada (exceto bacteremia) - RR 0.64 CI 0.44-0.95) Análise multivariada: Evento adverso - RR 0,53 p= <0.0001) Infecção documentada (exceto bacteremia) - RR 0.67 (IC 0.45-0.98) Limite de febre para NF - RR 0.63 (IC 0.490.82)	A (99%)
(A3) Thangthong	Descritivo, retrospectivo	267	Doença hematológica maligna	Definir os fatores associados a	Febre: única temperatura oral acima de $38,3^{\circ}\text{C}$ ou mais de	Oral	Média de dias de febre antes da admissão (dias) - 1	Fatores associados com eventos adversos graves (multivariada):	A (90%)

GJ. 2020 ²⁸	ativo e prospectivo.		(LLA, LMA e linfoma)	resultados adversos graves de neutropenia febril em pediatria.	38,0°C sustentada por 1h. Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9$ céls/L ou menor que $1,0 \times 10^9$ céls/L com uma expectativa de queda para $0,5 \times 10^9$ céls/L em até 48h.		Duração da febre em dias (média) – 4.8 História previa de neutropenia febril (n, %): 337 (59) Cateter venoso central (n, %): 226 (40.1) Mortalidade em duas semanas do episódio de febre (n, %) 21 (3.7)	Infecção fúngica - OR 6.51 (IC 2.29-18.56) Cateter venoso central - OR 4.28 (IC 2.51-7.29) Grupo de alto risco - OR 3.35 (IC 1.56-7.17) Infecção viral - OR 2.72 (IC 1.05-7.06) Infecção do trato respiratório inferior - OR 2.52 (IC 1.09-5.82) Tratamento não de acordo com o guideline - OR 2.47 (IC 1.51-4.03).	
(A4) Kara, SS, et al. 2019 ⁶	Coorte retrospectiva	150	Pacientes oncológicos e onco-hematológicos.	Definir os fatores de risco para bacteremia em pacientes com neutropenia febril com doenças onco-hematológicas.	Febre: única mensuração de $\geq 38.3^\circ\text{C}$ ou uma temperatura de $\geq 38^\circ\text{C}$ sustentada por mais de 1h. Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $<500 \text{ céll/mm}^3$ ou menor que 1.000 cells/mm^3 com uma expectativa de queda para $<500 \text{ cells/mm}^3$ em até 48h.	Oral	Presença de bacteremia – 23,3% Cateter venoso central- 107 (71.3%) <i>Staphylococcus</i> coagulase negativa foi o principal microrganismo. Valor máximo da febre no diagnóstico ($^\circ\text{C}$) (média $\pm$ DP) 38.4 ± 0.3	Associado com bacteremia: Cultura positiva em cateter venoso central durante 3 meses anteriores - OR: 2.44 (IC: 1.16– 5.12) Presença de neutropenia previa - OR: 2.55 (IC: 1.27–5.15)	A (86%)

(A5) Santos, F. 2019 ²⁹	Clínico controla do, randomi zado, não cego	176	Pacientes oncológico s e onco- hematológi cos	Evolução da eficácia clínica da infusão continua versus a administração intermitente de Piperacilina/taz obactam.	Febre: única mensuração de $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ou uma temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sustentada por mais de 1h. Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $< 500\text{cél/mm}^3$ ou menor que 1.000 cells/mm^3 com uma expectativa de queda para < 500 cells/mm^3 em até 48h	Oral	Redução da febre nas primeiras 48h após início antibioticoterapia – 45% Melhora dos sinais e sintomas em 72h semelhante entre os grupos (80% e 73%)	Redução do risco – 0,08% (0,12-0,30)	A (91%)
(A6) Kar, YD. 2017 ³⁰	Coorte retrospe ctiva	68	Doença maligna	Evolução do episódio de neutropenia febril em crianças com doença maligna.	Febre: única mensuração $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $> 37,5^{\circ}\text{C}$ por mais de uma hora. Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $< 500\text{cél/mm}^3$ ou menor que 1.000 cells/mm^3 com uma expectativa de queda para < 500 cells/mm^3 em até 48h	Axilar	Infecção documentada n(%): 81 (40,5) Cateter venoso central n(%): 12 (17,6) Tempo de febre (dias) - 3 (3-6) Gram-negativa (hemocultura) n(%)- 26 (47,2)	-	A (85%)
(A7) Özdem ir N. 2016 ³¹	Coorte retrospe ctiva	96	Leucemia e linfomas	Avaliar as características clínicas e as consequências das crises de neutropenia febril em crianças tratadas para LLA	Neutropenia febril: única mensuração $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $> 37,5^{\circ}\text{C}$ sustentada por mais de uma hora. Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de < 500 cells/mm^3 ou menor que 1.000 cells/mm^3 com	Axilar	Diferença de neutropenia febril entre os grupos de alto risco e risco padrão – $p=0.066$ Culturas positivas – 60% (hemoculturas) Hemocultura positiva em Cateter totalmente implantado – 7%	-	A (86%)

					uma expectativa de queda para <500 cells/mm ³ em até 48h				
(A8) Köse, D. 2015 ³²	Coorte retrospectiva	50	Linfoma e tumores sólidos	Analisar as características clínicas e resultado dos tratamentos da neutropenia febril em pacientes com linfoma e tumores sólidos	Neutropenia febril: única mensuração $>38^{\circ}\text{C}$ ou $>37,5^{\circ}\text{C}$ sustentada por mais de uma hora Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $<500\text{cél/mm}^3$ ou menor que 1.000 cells/mm^3 com uma expectativa de queda para $<500\text{ cells/mm}^3$ em até 48h	Axilar	Pacientes do grupo de alto risco acima de 3 fatores de risco – 56,4% Número de dias de febre e início de antifúngico maiores – Grupo de alto risco	Número de fatores de risco (FR) em relação aos dias de febre - ≤ 2 FR (2.2; IC 1.0-7.0) - ≥ 3 (3.1; 95% CI 1.0-7.0)	A (88%)
(A9) Ducass e K. 2014 ³³	Prospectivo multicêntrico	506	Pacientes com LLA e LMA	Descrever os episódios de neutropenia febril em pacientes com LMA, determinando a frequência da infecção o segundo o agende, foco infeccioso e evolução clínica, comparando com os observados nos pacientes com LLA.	Febre: uma mensuração $>38,5^{\circ}\text{C}$ ou duas mensurações $>38^{\circ}\text{C}$ em uma hora. Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $<500\text{ cell/mm}^3$ ou menor que 1.000 cells/mm^3 com uma expectativa de queda para $<500\text{ cells/mm}^3$ em até 48h	Axilar	Paciente com LMA: Número de dias de febre (mediana) – 3 ($p = <0,001$) Sepse - 27,7% ($p = <0,001$) Dias de internação (mediana) - 12 ($p = <0,001$) Admissão em UTI – 25,4% ($p = <0,001$) Dias em UTI (mediana) – 5 Mortalidade – 4 (3%) Foco de infecção de CVC – 4% Paciente com LLA: Número de dias de febre (mediana) – 2 Sepse – 12,9% Dias de internação (mediana) - 8 Admissão em UTI – 10,2% Dias em UTI (mediana) – 4	-	A (94%)

							Mortalidade – 4 (1,2%) Foco de infecção de CVC – 7%		
(A10) Prasad M. 2014 ³⁴	Prospectivo	183	Pacientes com doenças oncológicas	Identificar os parâmetros clínicos e laboratoriais preditivos de resultados ruins em pacientes com neutropenia induzida por quimioterapia em uma classe de renda média baixa.	Febre: única mensuração >38.3°C ou >38.0°C sustentada por mais de uma hora. Febre alta foi definida como temperatura acima de 39.0°C Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de <500cél/mm ³ ou menor que 1.000 cells/mm ³ com uma expectativa de queda para <500 cells/mm ³ em até 48h	Oral	Múltiplos fatores de risco foram preditivos para eventos adversos – análise multivariada Cateter como foco de infecção - 4,2% Bactérias gram-negativa isoladas em hemoculturas – 75,7%	Análise multivariada Foco de infecção significativo- 18.36 (7.984-42.240) Contagem absoluta de fagócitos <100 - 2.618 (1.195-5.733) Febre acima de 39°C - 2.953 (1.349-6.462) Febre acima de 5 dias - 8.723 (3.312-22.972) Infecção prévia- 2.869 (1.277-6.448)	A (85%)
(A11) Ammann. 2015 ¹⁷	Observacional prospectivo	39	Pacientes com câncer e com necessidade de quimioterapia por >2 meses	Avaliar a eficácia de um limite de definição de febre alto, determinando a taxa de diagnósticos de NF adicionais ao diminuí-lo virtualmente.	Febre foi definida como única mensuração ≥ 39,0°C. Neutropenia: Contagem absoluta de neutrófilos abaixo de <500 células/mm ³ ou menor que 1.000 cells/mm ³ com uma expectativa de queda para <500 cells/mm ³ em até 48h	Timpanico	Evento adverso utilizando o limite 38,5°C – 14 (41% dos 34 episódios de NF). Evento adversos utilizando o limite baixo de febre (38,0°C) – 8 (44% dos 18 episódios de NF). Número de neutropenia febril – 34 para 39,0°C, 41 para 38,5°C, 54 para 38,0°C e 87 para 37,5°C Não houve diferença significativa para evento adverso. Limite da febre para diagnóstico de NF (mediana) – 39,1°C (38,0°C – 40,2°C)	Aumento da temperatura antes do diagnóstico – 0,40°C/h (IQ 0,16-0,96 [0,05 a 2,80])	A (93%)

O perfil dos pacientes estudados foi similar, com predominância do sexo masculino (90,9% dos artigos). As doenças onco-hematológicas foram maioria na casuística de 10 trabalhos (90,9%) e a mediana da idade variou entre 3 e 9 anos. A definição de febre e neutropenia utilizada nos estudos foi similar, sendo a neutropenia definida por neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$ ou $\leq 1.000/\text{mm}^3$ com expectativa de queda em 24 a 48 horas.

Houve uma diversidade entre as variáveis estudadas nos artigos, sendo que diagnóstico, tempo de febre (dias e mediana), quimioterapia (tempo e tipo), perfil microbiológico, complicações (sepse, hipotensão, mortalidade, pneumonia, bacteremia, suporte ventilatório, necessidade de suporte intensivo e utilização de acesso venoso central foram as variáveis mais discutidas nos artigos.

A febre foi definida com uma variabilidade em seus valores, sendo que 06 artigos (A1, A2, A6, A7, A8, A11) consideraram febre a temperatura axilar ou oral $\geq 38,0^\circ\text{C}$, quatro (A3, A4, A5, A10) artigos definiram como a temperatura $\geq 38,3^\circ\text{C}$ (Oral) e 01 (A9) como $\geq 38,5^\circ\text{C}$ (Axilar), quando em um valor único, ou quando o valor fosse persistente por 1h, com o variações de $>37,5^\circ\text{C}$ a $38,0^\circ\text{C}$. A febre foi trabalhada com mediana de dias (A3, A6, A7, A9) ou classificada em categorias (A2, A5, A10, A11) com pontos de corte diferentes.

A persistência da febre variou de 3 a 6 dias. Um estudo multicêntrico (A2), comparou as temperaturas de $38,5^\circ$ e 39°C (Timpânica) para indicação do tratamento e observou que não houve diferença na ocorrência de internação em UTI, sepse e bacteremia, os autores consideraram ambos seguros e eficientes em pacientes com neutropenia febril em quimioterapia e a escolha do limite superior e reduz a superestimativa do diagnóstico e tratamento excessivo. Foi identificado como fator de risco para eventos adversos, o pico febril maior que 39°C (OR=2.953 [IC 1.349-6.462]) e febre com mais de 5 dias de duração (OR=8.723 [IC 3.312-22.972]).

O artigo A11 buscou uma temperatura limite para definir febre no paciente neutropênico, como conclusão, o estudo mostrou que um alto limite de temperatura para definir febre, de 39°C (Timpânica) é eficaz na redução do diagnóstico de neutropenia febril. Abaixar esse limite para $38,4^\circ$ e mais para 38°C , elevou a um número relevante de diagnósticos de neutropenia febril, implicando em tratamento excessivo na maioria dos casos, pois a defervescência espontânea foi observada. No entanto, também teria levado a um diagnóstico precoce e, portanto, ao início mais precoce da terapia, na maioria dos episódios.

Os focos de infecção mais identificados foram infecção do trato respiratório, mucosite, cateter venoso central e infecção gastrointestinal (A1, A3, A4, A6, A7, A9, A10, A11). O trato respiratório foi o principal foco de infecção, sendo que no artigo A10, 41,4% dos casos foram pneumonias, 14,2% infecções da cavidade oral, 14,4% infecções de pele, 10% intra-abdominais e 4,2% relacionadas a cateteres venosos centrais. Esses dados foram similares em A1, A4 e A9, onde os casos de infecção do trato respiratório (alto e baixo) foram os principais, 31%, 55,6% e 27% respectivamente. A mucosite foi o principal foco de infecção identificado no A6, sendo responsável por 33,4% dos casos. A infecção associada a cateter venoso central variou de 1,3% a 7%.

O cateter venoso central estava presente em 71,3% dos pacientes no estudo A4, sendo 17,3% eram cateteres totalmente implantados e 75,7% outros tipos de cateteres venosos centrais. Foi identificada uma presença maior de cateteres venosos no artigo A2, sendo que 93% da amostra tinha um cateter totalmente implantado, 2% cateter tunelizado e <1% cateter de curta permanência. O estudo A4 utilizou como valor $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (axilar) para definição de pico febril. O artigo A2, randomizado, avaliou temperaturas de $>38,5^{\circ}\text{C}$ a $>39,0^{\circ}\text{C}$, apresentou a mesma distribuição de cateteres nos grupos, mas sem discussão da relação do dispositivo como fator de risco. Além do CVC, histórico de neutropenia prévia, cultura positiva nos 3 meses anteriores, febre acima de 39°C e tempo de diagnóstico foram considerados fatores de risco para eventos adversos. Um estudo prospectivo (A10), com 74% dos pacientes com diagnóstico de tumores hematológicos (183 pacientes), identificou como fatores de risco significativos para a ocorrência de evento adverso: a presença de foco significativo de infecção, contagem absoluta de fagócitos $<100/\text{mm}^3$, febre maior que 39°C , febre mais que 5 dias e infecção prévia documentada. Uma coorte retrospectiva (A4), onde 61,3% dos 150 pacientes tinham o diagnóstico de leucemia, identificou como fatores de risco para bacteremia, a presença de cultura positiva nos últimos três meses e ocorrência episódios de NF prévia.

Os estudos retrospectivos A1, A4 e A6 identificaram o trato respiratório como principal foco de infecção, mas a associação valor de temperatura e o foco infeccioso identificado não foram avaliados. No entanto, o artigo A11, com delineamento observacional prospectivo, identificou uma porcentagem maior (13%) de pneumonia nos pacientes com temperatura $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$, enquanto a bacteremia foi mais observada entre os pacientes com temperatura $<39^{\circ}\text{C}$ (36%). A associação da bacteremia com a temperatura $<39^{\circ}\text{C}$, também foi identificada no estudo randomizado multicêntrico, onde ocorreu um maior número de diagnósticos nos pacientes com a temperatura definida acima de $38,5^{\circ}\text{C}$ quando comparado com o grupo

>39,0°C, mas sem diferença estatística para a ocorrência de bacteremia. Outro estudo prospectivo (A10), com 183 pacientes, identificou como fator de risco a temperatura >39,0°C para a ocorrência de eventos adversos (incluindo bacteremia e pneumonia), mas não utilizou a estratificação de valores de temperatura.

O perfil dos microrganismos isolados em amostras sanguíneas foi semelhante entre os trabalhos, sendo o, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Streptococcus grupo viridans* e *Enterobacter* os mais frequentes. No artigo A4, 7,3% dos pacientes com acesso venoso central, tiveram cultura positiva, sendo que 45,5% foram por *Staphylococcus coagulase negativa*, *Escherichia coli* (27,2%), *Klebsiella pneumoniae* (18,1%) e *Pseudomonas aeruginosa* (9,0%), sendo que o primeiro microorganismo corrobora com outras observações (A6, A7, A9). Dois trabalhos (A1 e A9), tiveram a predominância de *Streptococcus grupo viridans* nas suas amostras, sendo que no artigo A1, o agente foi isolado em 14,5% das bacteremias. O artigo A9 encontrou uma diferença significativa na infecção por esse microorganismo entre os pacientes com LMA e LLA, das 23 infecções, 19 (82,6%) foram nos pacientes com LMA ($p<0,001$). Nesta revisão, observou-se que, entre os estudos que descreveram os microrganismos, houve a predominância de bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus grupo viridans*), mas sem descrição da associação do perfil bacteriológico com a temperatura corporal. Um estudo com população de pacientes apenas com episódios de bacteremia com *Streptococcus grupo viridans*, identificou em sua amostra, uma média de 6 dias de febre e uma evolução de 26% para sepse, e utilizou a temperatura para febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ uma única mensuração, ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em duas mensurações separadas em 1h. Por outro lado, a presença de Gram-negativas (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *A. baumannii*, *E. coli*) foi identificada em 47,2% da amostra no artigo A6. Os autores ainda ressaltaram que o tempo de febre médio foi de três dias, com definição de febre com temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou acima de $37,5^{\circ}\text{C}$ por 1h, e o principal foco foi mucosite (33,4%).

Quanto aos fatores de risco, o artigo A3 apresentou a quimioterapia de indução e o uso de CVC como fatores de risco para o choque ($p<0,001$). Os fatores de risco para bacteremia no paciente com neutropenia febril também foram descritos no artigo A4, sendo a neutropenia grave na admissão, cultura de sangue periférico ou refluído de cateter venoso central positivas nos 3 meses anteriores, presença de cateter venoso central, episódios anteriores de NF, hipotensão, taquicardia e taquipneia, todos com significância estatística ($p=0,03$). O artigo A10, identifica maior risco de pacientes com LMA comparados a pacientes com LLA, com diferença

estatística ($p<0,001$). Na análise multivariada, os autores, descrevem que os fatores de risco com significância estatística para os eventos adversos foram infecção nos últimos 6 meses ($p<0,011$), presença de foco infeccioso ($p<0,001$), neutrófilos $<100/\text{mm}^3$, temperatura (Oral) maior que $>39^\circ\text{C}$ ($p=0,007$) e febre com duração maior que 5 dias ($p<0,001$).

Oito artigos (A1, A2, A3, A4, A6, A9, A10, A11) discutiram sobre variáveis associadas com evolução da neutropenia febril, incluindo sepse e mortalidade como as mais frequentes. O eventos adversos graves foram discutidos nos trabalhos A1 (necessidade de suporte ventilatório, sepse, internação em UTI, mortalidade), A2 (óbito, admissão em UTI, alta dependência de suporte clínico, bacteremia, sepse), A3 (Oxigenoterapia, ventilação mecânica, choque, admissão em UTI, disfunção renal, disfunção hepática), A9 (admissão em UTI, sepse, mortalidade), A10 (Infecção com confirmação microbiológica, óbito, admissão em UTI, preocupação da equipe assistencial) e A11 (bacteremia, pneumonia, infecção com confirmação microbiológica). Sepse e bacteremia foram as variáveis mais estudadas, presente entre 12% a 40% das amostras estudadas. Esses eventos (óbito, admissão em UTI, alta dependência de suporte clínico, bacteremia, sepse) foram reportados em 20% dos casos no artigo A2, sendo que a bacteremia ocorreu em 77% e a sepse em 30,5%. Uma porcentagem menor de eventos adversos foi identificada no A10, 8% em complicações graves (obstrução intestinal subaguda, enterocolite necrosante, hematêmese, meningite, hemorragia subdural e anasarca). O artigo A3 identificou os eventos adversos graves em 20% da amostra, e entre eles o choque identificado em 86,9%, a oxigenoterapia foi administrada em 95,6% e 67,8% foi admitido em UTI.

Dentro dos eventos adversos graves, a mortalidade (A1, A2, A3, A5, A7, A8, A9, A10, A11) teve uma variação entre 3% e 9,4%. Houve uma diferença na mortalidade entre pacientes com LMA (3%) e LLA (1,2%), mas sem significância estatística ($p=0,576$). A necessidade de cuidados intensivos também foi maior nos pacientes com LMA (26%) em comparação com LLA (22,2%), mas sem significância estatística. No trabalho A3, foi identificado que 67,8% dos pacientes com eventos adversos graves foram admitidos em unidade de terapia intensiva. Uma diferença também foi identificada entre o diagnóstico de LMA e LLA no trabalho A9, sendo que os pacientes com LMA tiveram mais internações em CTI, 25,4% ($p<0,001$).

DISCUSSÃO

Os parâmetros de temperatura para definição de febre apresentados pelos estudos selecionados variaram de $>38,3^\circ\text{C}$ a $\geq 38,5^\circ\text{C}$, quando valor único de mensuração, e na febre persistente por 1h com valores de $>37,5^\circ\text{C}$ a $38,0^\circ\text{C}$. O estudo randomizado, multicêntrico

(A2), com uma amostra de 259 pacientes nos 6 centros estudados, não identificou diferença nos desfechos quando comparado o grupo $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ e 39°C . No entanto, a utilização do limite de $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ aumentaria o número de casos de NF, com isso, o tratamento seria implementado mais precocemente, o que pode ser visto como vantagem ao se considerar a vulnerabilidade imunológica dessa população. Os trabalhos não comparam os diferentes métodos de mensuração da temperatura, observa-se uma maior utilização da verificação da temperatura em região axilar, seguida da oral e timpânica.

O valor de temperatura semelhante com definição de febre acima de $\geq 38,4^{\circ}\text{C}$, foi encontrado em um estudo observacional prospectivo, com uma amostra de 39 pacientes, que trabalhou com diferentes temperaturas limites para a definição de febre, ambos com mensuração da temperatura timpânica. Os trabalhos apresentaram definições metodológicas diferentes, sendo um deles com a categorização da temperatura em dois grupos e o outro estudo com valores de temperatura estratificados em cinco grupos, mas obtiveram valores finais semelhantes. Considera-se que o parâmetro de temperatura entre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ a $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ foi o intervalo mais avaliado para o diagnóstico de NF nos trabalhos descritos. É importante destacar que a literatura critica o uso da temperatura timpânica nessa população devido à maior chance de erro de leitura (idade da criança, posicionamento inadequado do termômetro, excesso de cera, variabilidade anatômica do canal auditivo)^{35, 36}.

Diretrizes descrevem que evidências de baixa qualidade, sugerem que definir febre como temperatura $>39,0^{\circ}\text{C}$ (em vez de $>38,0^{\circ}\text{C}$) aumenta o valor preditivo positivo de neutropenia e febre para bacteremia, infecção grave e eventos adversos. No entanto, o aumento na especificidade aumenta o risco de diagnóstico tardio e mortalidade³⁷.

Embora muitos estudos não apresentem associação entre o grau de elevação de temperatura e o foco de infecção, talvez pelo tamanho amostral, alguns estudos sugerem essa possibilidade. Na revisão aqui apresentada três coortes retrospectivas (A1, A4, A6), com casuística inferior a 150 pacientes, embora tenham identificado valores maiores de temperatura associados a foco pulmonar, não houve a mesma associação em relação a bacteremia. No entanto, estudo com delineamento prospectivo e maior número de casos (A10), identificou a temperatura $>39^{\circ}\text{C}$ como fator de risco tanto para bacteremia como para pneumonia. Os demais artigos selecionados não comparam o foco em relação à temperatura corporal. Os achados conflitantes apontam para uma lacuna do conhecimento científico relacionado ao paciente

neutropenia febril que pode estar sendo intensificada pela ausência de parametrização metodológica na definição/ avaliação da febre.

Os fatores de risco são importantes para identificação dos pacientes com desfechos clínicos graves, principalmente choque séptico e óbito, para intervenção e início de antimicrobianaoterapia precoces. De acordo com o ILAS³⁸, realizar rastreio com pesquisa de foco infeccioso ou sepse, favorece o prognóstico.

A utilização de CVC variou entre os estudos, com 17 a 96% dos pacientes possuíam um tipo de dispositivo central (Cateter totalmente implantado, cateter venoso central de curta permanência, tunelizado). Segundo Mermel³⁹, a presença de um CVC (totalmente implantado, cateter tunelizado ou PICC) aumenta o risco de infecção nos pacientes oncológicos, o que corrobora no estudo A4, que identificou a presença de CVC como fator de risco para bacteremia em crianças com NF. Embora uma crença generalizada de que a presença do CVC seja um fator de risco para desfechos favoráveis na neutropenia febril, a literatura parece apontar para a importância dos cuidados preventivos desses dispositivos, muito mais do que sua simples presença, considerando a multiplicidade de quebras de barreira que esses pacientes apresentam. Nenhum dos artigos discutiu avaliou o valor de temperatura como fator de risco para infecção associada ao cateter.

O perfil microbiológico foi semelhante entre os estudos avaliados, com o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Streptococcus grupo viridans* e *Enterobacter* os principais microrganismos. De acordo com o IDSA⁵, espécies de bactérias Gram negativas resistentes a medicamentos levam a um aumento do número de infecções em pacientes neutropênicos febris. A identificação do microrganismo é ideal para direcionamento do antimicrobiano, evitando terapia empírica de amplo espectro prolongada. A curva térmica e o valor de temperatura necessitam mais estudos para serem considerados como marcadores do perfil microbiológico e direcionamento do tratamento.

Em relação aos eventos adversos e desfechos, um estudo prospectivo observacional (A11) e um prospectivo (A10), identificaram uma porcentagem maior desses eventos no grupo de pacientes com temperatura corporal $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$, mensuração associada como fator de risco. Já o estudo randomizado A2, identificou que ao utilizar o limite de temperatura $38,5^{\circ}\text{C}$, foi diagnosticado maior número de eventos adversos, principalmente bacteremia, sepse grave, admissão em UTI, alta dependência ou cuidado crítico para suporte orgânico, em relação ao grupo de $>39^{\circ}\text{C}$. No entanto, a heterogeneidade das populações e da metodologia empregada

para a avaliação da temperatura corporal dificulta a comparação entre os estudos no que se refere à tentativa de identificação de fatores de risco comuns que possam predizer desfechos desfavoráveis com base na curva térmica do paciente.

Quando abordado a necessidade de internação em UTI, um trabalho (A3) apresentou uma taxa de 67,8% de 267 pacientes diagnóstico de LLA, LMA e linfoma e que utilizou o valor de $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (Oral) para definição de febre. Outro estudo (A1) realizado em uma amostra de 91 pacientes, apresentou porcentagem de admissão em UTI de 26%, mas com uma população de pacientes apenas com episódios de bacteremia com *Streptococcus* grupo *viridans* e com temperatura acima de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (Axilar) para definição de febre. Foi encontrado uma diferença nas taxas de admissão em UTI, entre os pacientes com LMA e LLA, em um estudo prospectivo multicêntrico com 506 pacientes (A9), sendo a maior taxa encontrada nos pacientes com LMA (25,4%). Somente um trabalho apresentou o valor de temperatura com associação a internação em UTI, evidenciando que pacientes com a temperatura limite de $38,5^{\circ}\text{C}$, foram mais admitidos em cuidados intensivos em relação a temperatura mais alta ($>39^{\circ}\text{C}$).

O principal desfecho a ser evitado é o óbito, observou-se uma variabilidade na taxa de mortalidade, de 1,2% a 9,4%. A coorte retrospectiva com a taxa de 9,4% de mortalidade, foi realizada com 96 pacientes com o diagnóstico de LLA, em estudo (A7) que utilizou o valor $>38^{\circ}\text{C}$ (Axilar) como única mensuração única. Essa taxa foi menor no estudo multicêntrico (A9) que comparou as características entre LLA e LMA, foi utilizado o valor de $>38,5^{\circ}\text{C}$ (Axilar), também com mensuração única e observada taxa de mortalidade de 1,2% em pacientes com LLA e 3% com LMA. A mortalidade geral (doenças hematológicas e tumores sólidos) foi de 3,7%. Não foi apresentado diferença na mortalidade relacionado à temperatura corporal.

A falta de um parâmetro de definição da febre, o método de mensuração e pequenas amostras nos trabalhos dificultam a comparação entre os resultados apresentados, o que gera efeito na discussão dos fatores associados. Trabalhos que possam trazer uma análise sobre uma temperatura ideal para utilização como parâmetro, em estudos de coorte ou com uma amostra mais robusta, podem favorecer o melhor entendimento do limite de temperatura corporal e os fatores de risco para eventos adversos.

CONCLUSÃO

O valor da temperatura na literatura é variável, observando que tendeu ao diagnóstico a partir dos valores de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (Axilar) e $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (Oral) quando mensuração única, sem consenso

nos estudos selecionados. Os fatores de risco relacionados ao choque e a bacteremia no paciente neutropênico foram a neutropenia severa a admissão, cultura positiva periférica anterior em linhas venosas nos 3 meses anteriores, presença de cateter venoso central, episódios anteriores de NF, hipotensão, taquicardia, taquipneia, indução por quimioterapia. Evidências mais robustas, ou trabalhos que relacionem valores de curva térmica com os desfechos clínicos do paciente, podem ser importantes na construção da estratificação do paciente oncológico pediátrico.

REFERÊNCIAS

1. Lehrnbecher, T; Robinson P; Fisher, B; et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol*, 2017; 35: 2082–94.
2. Haeusler, G; Thursky, K; Mechinaud, F; et al. Predicting infectious complications in children with cancer: an external validation study. *Br J Cancer*, 2017;117:171–8.
3. Cancer Institute Nsw. Paediatric fever and neutropenia [internet]. NSW Government. 2018 [cited 2021 Aug 03]. Available from: <https://education.eviq.org.au/courses/paediatric/paediatric-fever-and-neutropenia>.
4. Northcott, K; Gibson, K; Peters, MDJ. Nurse-initiated protocols in the emergency department management of pediatric oncology patients with fever and suspected neutropenia: a scoping review protocol. *JB I Evid Synth*, 2021; 19(5):1243–1250.
5. Freifeld, AG; Bow, EJ; Sepkowitz, KA; Boeckh, MJ; Ito, JI; 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: e56–93.
6. Kara, SS; et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turk J Med Sci*, 2019; 49: 1198-1205.
7. Melgar, M; et al. Guidance Statement for the Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Patients Receiving Cancer-Directed Therapy in Central America and the Caribbean - American Society of Clinical Oncology. *JCO Global Oncology*, 2020; 6:508-517.
8. Herd, F; Bate, J; Chisholm, J; Johnson, E; Phillips, B. Variation in practice remains in the UK management of pediatric febrile neutropenia. *Arch Dis Child*, 2016;101:410–1.
9. Haeusler, MG. et al. Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. / *E Clinical Medicine* 18, 18 (2020;) 100220.

10. Klastersky, J; Naurois, J; Rolston, K; et al; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2016;27(suppl 5):v111-v118.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, version 2. 2017. National Cancer Comprehensive Network website. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf.
12. NICE. CG151 Neutropenic sepsis: full guideline. 2019. NICE [http:// www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/) (accessed 23 Mar 2021).
13. Gibson, F; Chisholm, J; Blandford, E; Donachie, P; Hartley, J; et al. Developing a national 'low risk' febrile neutropenia framework for use in children and young people's cancer care. *Support Care Cancer*, 2013; 21: 1241–1251.
14. Bate, J; Gibson, F; Selwood, K; Skinner, R; Phillips, B; et al. A reaudit of current febrile neutropenia practice in UK paediatric oncology centres prior to implementation of NICE guidance. *Arch Dis Child*, 2013; 98: 315–316.
15. Ammann, RA; Tissing, WJ; Phillips, B. Rationalising the approach to children with fever in neutropenia. *Curr Opin Infect Dis*, 2012; 25: 258–265.
16. Binz, P; Bodmer, N; Leibundgut, K; Teuffel, O; Niggli, FK; et al. Different fever definitions and the rate of fever and neutropenia diagnosed in children with cancer: A retrospective two-center cohort study. *Pediatr Blood Cancer*, 2013; 60: 799–805.
17. Ammann, RA; Teuffel, O; Agyeman, P; Amport, N; Leibundgut, K. The Influence of Different Fever Definitions on the Rate of Fever in Neutropenia Diagnosed in Children with Cancer. *PLoS ONE*. 2015;10(2).
18. Scheler, M; et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection*, 2020; 48:607–618.
19. NICE. NG143. Fever in under 5s: assessment and initial management. 2019.
20. Erdem, N; et al. The comparison and diagnostic accuracy of different types of thermometers. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2021; 63: 434-442. ▪ May-June 2021.
21. Souza, MT; Silva, MD; Carvalho, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 2010; 8 (1 Pt 1): 102-6.
22. Russell, CL. An overview of the integrative research review. *Prog Transplant*,. 2005;15(1):8-13.

23. Anima Educação, Revisão Bibliográfica Integrativa: a pesquisa baseada em evidências. 2014. Disponível em: http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistematica-integrativa.pdf. Acesso: 24/08/2021.
24. Vandembroucke, JP; Von, ELME; Altman, DG; Gøtzsche, PC; Mulrow, CD; Pocock, SJ; et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805-35.
25. Von Elm, E; Altman, DG; Egger, M; Pocock, SJ; Gøtzsche, PC; Vandembroucke, JP; et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*,. 2007;370(9596):1453-7.
26. Cortes, D; Maldonado, ME; Rivacoba, MC; Maza, V; Valenzuela, R; et al. Caracterización clínica y microbiológica de episodios de bacteriemia por *Streptococcus* grupo viridans en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo. *Rev Chilena Infectol* 2020; 37 (4): 383-388.
27. Koenig, C; Bodmer, N; Agyeman, PKA; Niggli, F; Adam, C; Ansari, AMRC; et al. 39·0°C versus 38·5°C ear temperature as fever limit in children with neutropenia undergoing chemotherapy for cancer: a multicentre, cluster-randomised, multiple-crossover, non-inferiority trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 495–502.
28. Thangthong, J; Anugulruengkitt, S; Lauhasurayotin, S; Chiengthong, K; Poparn, H; Sosothikul, D. Predictive Factors of Severe Adverse Events in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020; 21 (12), 3487-3492
29. Santos, SF; Herrera, AQ; Pacheco, YF; Zamora, MGL; Coelho, GR; Morales, CEAM; et al. Piperacillin/Tazobactam in continuous infusion versus intermittent infusion in children with febrile neutropenia. *Rev Invest Clin*. 2019;17:283-90.
30. Kar, YD; Özdemir, ZC; Bör, O. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52: 213-20.
31. Özdemir, N; Tüysüz, G; Yantri, L; Erginöz, E; Apak, H; Özkan, A; et al. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. *Turk Pediatri Ars* 2016; 51: 79-86.
32. Köse, D; Emiroglu, M; Köksal, Y. High-risk febrile neutropenia and its management in children with solid tumors and lymphoma. *Turk J Med Sci* (2015) 45: 655-662.

33. Ducasse, K; Fernández, JP; Salgado, C; Álvarez, AM; Avilés, CL; Becker, A; et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (3): 333-338.
34. Prasad, M; Chinnaswamy, G; Arora, B; Vora, T; Hawaldar, R; Banavali, S. Risk predictors for adverse outcome in pediatric febrile neutropenia: Single center experience from a low and middle-income country. *Indian Journal of Cancer*. 2014;51-4
35. Dante, A; Gaxhja, E; Masotta, V; La Cerra, C; Caponnetto, V; Petrucci, C; Lancia, L. Evaluating the interchangeability of infrared and digital devices with the traditional mercury thermometer in hospitalized pediatric patients: an observational study. *Sci Rep*. 2021 Aug 23;11(1):17014.
36. Bultas, MW; Wehr, A. What Is "Hot" and What Is Not: Thermometers and Fever Control. *NASN Sch Nurse*. 2021 Mar;36(2):110-117.
37. NICE. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients:evidence review. 2012.
38. Weiss, SL; et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* (2020) 46 (Suppl 1):S10–S67
39. Mermel, LA; et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 July 1; 49(1): 1–45.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Descrever as características clínicas e a curva térmica de pacientes pediátricos oncológicos neutropênicos febris assistidos em hospital de referência.

3.2. Objetivo específico

1. Descrever as características demográficas e clínicas das crianças com neoplasias malignas durante os episódios de neutropenia febril.
2. Caracterizar a curva térmica com dias de febre, mediana e máxima temperatura registradas.
3. Avaliar acurácia dos parâmetros de temperatura em relação dos desfechos choque e óbito e os fatores de risco associados.
4. Analisar os desfechos recrudescência, choque séptico e óbito, assim como os fatores de risco associados.
5. Identificar os possíveis preditores que possam se correlacionar com os parâmetros de temperatura.

4. MÉTODOS

4.1. Caracterização do estudo

Estudo transversal observacional, retrospectivo.

4.2. Local do estudo

O estudo foi desenvolvido na Unidade de Internação Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

4.3. População Alvo

A população foi composta por crianças e adolescentes com idade inferior a 17 anos, com diagnóstico de doenças oncológicas, que estiveram internadas entre junho de 2016 e junho de 2018.

4.3.1. Critérios de inclusão

Crianças e adolescentes com idade inferior a 17 anos, com diagnóstico de neoplasia maligna e que apresentaram neutropenia, internadas no período temporal de 2016 a 2018.

4.3.2. Critérios de exclusão

Crianças e adolescentes que apresentavam dados incompletos no lançamento da curva térmica. Internação em outro setor que não a Unidade de Internação Pediátrica, como a Unidade de Transplantes.

4.4. Tamanho da amostra

Trata-se de amostra não probabilística, que incluiu todos os pacientes pediátricos oncológicos com episódios de neutropenia febril e foi considerado cada um dos episódios desses pacientes.

4.5. Coleta de dados

A seleção primária dos pacientes foi realizada através de vigilância ativa no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) local, preenchidas com todos os pacientes neutropênicos internados, de acordo com a Portaria 2616/98. Foram incluídas informações sistematicamente coletadas para vigilância ou registradas em prontuário, por meio de um formulário de coleta estruturado (Apêndice 1), que incluiu as seguintes variáveis: sexo, idade, diagnóstico médico, valores de hemograma e leucograma, temperatura corporal no primeiro episódio de febre, curva térmica durante evolução clínica, quantidade de picos febris, tipo de cateteres utilizados, resultado de culturas, exames de imagem, medidas de suporte, indicação de terapia intensiva.

4.6. Análise estatística

O banco de dados foi confeccionado no Excel® e posteriormente integrado ao pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 21, utilizado para análise descritiva, distribuição de frequência e teste de associação. As variáveis categóricas foram expressas em proporções. As variáveis quantitativas foram expressas em médias e medianas com seus respectivos desvios padrões. Para estabelecer associação entre as variáveis categóricas e os desfechos recrudescência, choque e óbito foi utilizado o teste do Qui-quadrado e quando necessário o Teste exato de Fisher. Para comparação de grupos após estratificação de grupos por faixas de temperatura, a comparação de médias foi utilizado o Teste t de Student, e para comparação das medianas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para análise multivariada foi realizada Regressão Logística em método stepwise backward. Para regressão logística foram incluídas variáveis com valor de $p \leq 0,20$ em análise univariada. No modelo final, foram consideradas significativas variáveis com $p \leq 0,05$ para o modelo final. A magnitude da associação foi avaliada pela razão de chances (Odds Ratio – OR), com intervalo de confiança (IC) a 95%. Foi realizada curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para avaliação da acurácia de parâmetros de temperatura para os desfechos recrudescência da febre, choque e óbito. Para correlação de variáveis com parâmetros de temperatura. Para correlação de variáveis com os desfechos de parâmetros de temperatura foi utilizado o Teste de Spearman. O ajuste do modelo foi realizado pelo Teste Kolmogorov-Smirnov.

4.7 Aspectos éticos

Esse estudo faz parte do Projeto de Pesquisa já aprovado no COEP em 24 de fevereiro de 2016, intitulado “Avaliação do perfil clínico laboratorial de pacientes portadores de doenças onco-hematológicas internados na Unidade Funcional Pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG”, aprovado pelo CEP da instituição (CAAE – 52792715.5.0000.5149 – Anexo 1). Para todos os participantes do estudo foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo seu responsável legal.

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

5.1. Artigo Original

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE CURVA TÉRMICA COMO PREDITOR DE DESFECHOS GRAVES EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS COM NEUTROPENIA FEBRIL

Autores: BRAGANÇA, J.W.F; ROMANELLI, R.M.C; RODRIGUES, K.E.S

RESUMO

O objetivo do trabalho foi descrever as características clínicas e a curva térmica de pacientes pediátricos oncológicos neutropênicos febris assistidos em hospital de referência, entre 2016 e 2018. A amostra foi composta por 204 episódios de NF, sendo 51% do sexo masculino, com idade média de 7,4 anos. Observou-se que a cada 5 dias de tratamento, há uma redução de 1 dia de febre, e a cada 10 dias de tratamento, uma redução de 1°C na temperatura máxima. Na literatura, há uma escassez de trabalhos que trabalhem um ponto de corte para a predição das complicações. A temperatura máxima observada foi maior entre os pacientes que tinham CVC, diagnóstico de neoplasia hematológica e mucosite. Trabalhos que estratifiquem os achados desse trabalho, como o tempo de tratamento, tipos de tratamento em relação à curva térmica nos diferentes grupos de risco, podem levar em um melhor entendimento do paciente neutropênicos febril.

Palavras-chave: Neutropenia febril; Pediatria; Criança; Fatores de risco.

ABSTRACT

The objective of this study was to describe the clinical characteristics and the thermal curve of febrile neutropenic pediatric oncology patients assisted in a referral hospital, between 2016 and 2018. The sample consisted of 204 episodes of FN, 51% of which were male, with a mean age of 7.4 years. It is observed that for every 5 days of treatment, there is a reduction of 1 day of fever, and for every 10 days of treatment, a reduction of 1° C in the maximum temperature. In the literature, there is a scarcity of studies that work with a cut-off point for the prediction of complications. The maximum temperature observed was higher among patients who had CVC, diagnosis of hematologic malignancy and mucositis. Studies that stratify the findings of this study, such as treatment time, types of treatment in relation to the thermal curve in different risk groups, may lead to a better understanding of febrile neutropenic patients.

Keywords: Febrile neutropenia; Pediatric; Children; Risk factors.

INTRODUÇÃO

A neutropenia febril (NF) é a complicação mais frequente da quimioterapia em crianças e adolescentes com câncer. O tratamento emergencial inclui a hospitalização e início empírico de antibióticos intravenosos de amplo espectro¹⁻³. Durante esses episódios, a bacteremia continua sendo uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade devido às possíveis complicações graves⁴.

De acordo com protocolos internacionais, a NF é definida pela presença de uma temperatura oral $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou duas medidas $> 38^{\circ}\text{C}$ em uma criança com contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ou com previsão de queda abaixo de $< 500/\text{mm}^3$ nas próximas 24 horas^{3, 5-6}.

Os pontos de corte de temperatura que definem a febre apresentam ampla variação na literatura, com limites de $37,5^{\circ}\text{C}$, 38°C ou $38,5^{\circ}\text{C}$. Para o NICE⁶ evidências de baixa qualidade sugerem que definir febre como temperatura $> 39,0^{\circ}\text{C}$ (em vez de $> 38,0^{\circ}\text{C}$) pode aumentar o valor preditivo positivo da neutropenia febril para desfechos como bacteremia, infecção grave e eventos adversos. Apesar do elevado impacto individual e econômico do diagnóstico, existe uma vasta heterogeneidade no limite de temperatura que pode ser usado clinicamente para a definir febre e, portanto, da febre durante a neutropenia⁷. Essa heterogeneidade reflete a escassa evidência para nortear a escolha racional desse limite^{2,8}.

Existe uma lacuna na literatura que responda essa definição de febre com os limites e métodos de avaliação, no paciente oncológico pediátrico. Com isso, o objetivo desse trabalho foi identificar os valores de curva térmica que sejam preditores de sepse no paciente neutropênico febril.

MÉTODO

Estudo transversal, observacional, retrospectivo, realizado em um Hospital Universitário de Minas Gerais. A população foi composta por crianças e adolescentes com idade inferior a 17 anos, com diagnóstico de neoplasia maligna, internadas entre junho de 2016 e junho 2018.

A seleção primária dos pacientes foi realizada através de vigilância ativa no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) local. Foram incluídas informações sistematicamente coletadas para vigilância ou registradas em prontuário, através de um formulário de coleta estruturado, as seguintes variáveis: sexo, idade, diagnóstico, valores de hemograma,

temperatura corporal no primeiro episódio de febre, curva térmica durante a evolução clínica, quantidade de picos febris, tipo de cateteres venosos utilizados, resultados de culturas coletadas, exames de imagem, medidas de suporte de vida e indicação de terapia intensiva. Foram incluídas crianças e adolescentes com idade inferior a 17 anos, com diagnóstico de neoplasia maligna em tratamento no HC-UFG e que apresentaram neutropenia febril, no período de 2016 a 2018. Foram excluídos os pacientes que apresentaram dados incompletos da curva térmica ou internados em setores diferentes da pediatria.

O banco de dados foi confeccionado no Excel® e posteriormente integrado ao pacote estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 21, utilizado para análise descritiva, distribuição de frequência e teste de associação. As variáveis categóricas foram expressas em proporções. As variáveis quantitativas foram expressas em médias e medianas com seus respectivos desvios padrões. Para estabelecer a associação entre as variáveis categóricas e os desfechos recrudescência, choque e óbito foi utilizado o teste do Qui-quadrado e quando necessário, o Teste exato de Fisher. Para comparação das médias entre os grupos após a estratificação por faixas de temperatura, foi utilizado o Teste t de *Student*, e para a comparação das medianas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para a análise multivariada foi realizada a Regressão Logística em método *stepwise backward*. Para a regressão logística foram incluídas variáveis com valor de $p \leq 0,20$ na análise univariada. No modelo final foram consideradas significativas as variáveis com $p \leq 0,05$. A magnitude da associação foi avaliada pela razão de chances (*Odds Ratio* – OR), com intervalo de confiança (IC) a 95%. Foi realizada curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para avaliação da acurácia dos parâmetros de temperatura para os desfechos recrudescência da febre, choque e óbito. Para correlação das variáveis com os desfechos de parâmetros de temperatura (temperatura máxima observada, temperatura mediana, tempo de febre) foi utilizado o Teste de *Spearman*. O ajuste do modelo foi realizado pelo Teste *Kolmogorov-Smirnov*.

Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética da UFG em 2016 (CAAE – 52792715.5.0000.5149).

RESULTADOS

O banco de dados foi composto por 210 episódios de NF, seis casos foram excluídos por não apresentarem registros da curva térmica. A casuística final foi composta por 204 episódios de NF (92 pacientes), sendo 51% do sexo masculino, com idade média de 7,4 anos.

O diagnóstico mais comum foi Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) correspondendo a 60,1% dos casos. A maioria dos pacientes estavam em tratamento quimioterápico (80,4%) no momento da admissão. O uso de cateter venoso central (CVC) foi identificado em 54,4% dos casos, e o cateter de curta permanência foi o dispositivo mais utilizado (70,3%). A hemocultura positiva foi observada em 20,6% dos casos. Choque séptico ocorreu em 17,2% dos pacientes e em 11,8% foi necessária internação em UTI. Em 16,7% dos pacientes, ocorreu recrudescência da febre. A temperatura mediana variou de 37,8°C a 39,5°C no período de internação, com uma média de 38,1°C. A temperatura máxima variou de 37,8°C a 41°C, e a média da temperatura máxima foi 38,7°C. A média do tempo de febre, tempo de tratamento e tempo de internação foi de 4,3 dias, 18 dias e 41 dias, respectivamente. As características clínicas e demográficas são apresentadas na Tabela 1.

Em análise univariada, as variáveis tempo de tratamento, tempo de febre e tempo de internação apresentaram significância estatística para os três desfechos. Também se observou significância das variáveis uso de CVC ($p=0,001$), gênero ($p=0,040$) e hemocultura positiva ($p=0,012$) para o desfecho choque. Para o desfecho recrudescência, as variáveis significativas hemocultura positiva ($p=0,034$) e paciente colonizado ($p=0,003$) e para o desfecho óbito, o uso de CVC ($p=0,002$) e paciente colonizado ($p=0,006$) (Tabela 2).

Para a análise multivariada (Tabela 3), além das variáveis com significância estatística em univariada, foram incluídas as variáveis diagnóstico ($p=0,133$) e idade ($p=0,113$) para o desfecho choque; presença de mucosite ($p=0,062$) para o desfecho recrudescência e; diagnóstico ($p=0,144$) e hemocultura positiva ($p=0,126$) para o desfecho óbito. A análise multivariada para os desfechos óbito, recrudescência e choque, observou que a cada dia a mais de febre, há um aumento de 3,6% na chance de o indivíduo apresentar choque e 7,9% na chance de óbito. Cada dia a mais de internação resultou em um aumento da chance de recrudescência da febre em 0,4%.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas de crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

Variáveis categóricas		Total (%)		
		(N=204)		
Gênero				
Masculino		104 (51%)		
Feminino		100 (49%)		
Diagnóstico				
Neoplasias hematológicas		113 (55%)		
Aplasia e Neutropenia a/e		21 (10,3%)		
Tumores sólidos		70 (34,3%)		
Em tratamento quimioterápico		164 (80,4%)		
Uso de Cateter Venoso Central (CVC)		111 (54,4%)		
Cateter venoso central de curta permanência		78 (70,3%)		
Cateter totalmente implantado		21(18,9%)		
Cateter tunelizado		12 (10,8%)		
Presença de mucosite		41 (20,1%)		
Choque		35 (17,2%)		
Admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)		24 (11,8%)		
Paciente colonizado		58 (28,4%)		
Hemocultura positiva		42 (20,6%)		
Recrudescência da febre		34 (16,7%)		
Óbito		10 (4,9%)		
Variáveis contínuas		Mín-Máx	Mediana	Média (DP)
Idade (anos)		0-17	7,5	7,4 (4,6)
Tempo de febre (dias)		0-38	2	4,3 (5,8)
Valor da temperatura mediana (°C)		37,8-39,5	38,1	38,1 (0,26)
Valor da temperatura máxima (°C)		37,8-41	38,5	38,7 (0,62)
Neutrófilos à admissão (cells/mm3)		0-6920	70	353 (907)
Tempo de tratamento (dias)		3-180	11	18 (20,8)
Tempo de internação (dias)		4-241	23	41 (43,8)

Tabela 2: Análise univariada para os desfechos categóricos, de 204 crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

Variável	Choque				Recrudescência				Óbito			
	Sim n(%)	Não n(%)	OR IC95	p	Sim n(%)	Não n(%)	OR IC95	p	Sim n(%)	Não n(%)	OR IC95	p
Em tratamento quimioterápico			0,89 (0,82-0,454)	0,817			0,875 (1,000-0,518)	0,817			0,396 (0,415-0,309)	0,415
Sim	29 (82,9)	135 (79,9)			27 (79,4)	137 (80,6)			7 (70)	157 (81)		
Não	6 (17,1)	34 (20,1)			7 (20,6)	33 (19,4)			3 (30)	37 (19)		
Uso de CVC			0,001 (0,001-0,001)	0,001			0,374 (0,462-0,241)	0,462			0,003 (0,002-0,002)	0,002
Sim	25 (71,4)	63 (37,3)			23 (67,6)	65 (38,2)			9 (90)	79 (40,7)		
Não	10 (28,6)	106 (62,7)			11 (32,4)	105 (61,8)			1 (10)	115 (59,3)		
Presença de Mucosite			0,654 (0,817-0,403)	0,647			0,051 (0,062-0,047)	0,062			0,994 (1,000-0,676)	1,000
Sim	8 (22,9)	33 (19,5)			11 (32,4)	30 (17,6)			2 (20)	39 (20)		
Não	27 (77,1)	136 (80,5)			23 (67,6)	140 (82,4)			8 (80)	155 (80)		
Gênero			0,030 (0,040-0,022)	0,040			0,210 (0,260-0,143)	0,260			0,949 (1,000-0,601)	1,000
Masculino	12 (34,3)	92 (54,4)			14 (41,2)	90 (52,9)			5 (50)	99 (51)		
Feminino	23 (65,7)	77 (45,6)			20 (58,8)	80 (47,1)			5 (50)	95 (49)		
Diagnóstico			-	0,133			-	0,383			-	0,144
Doenças onco- hematológicas	24 (68,6)	89 (52)			22 (64,7)	91 (53,5)			7 (70)	106 (54,6)		
Aplasia e neutropenia a/e	4 (11,4)	17 (10,1)			4 (11,8)	17 (10)			2 (20)	19 (9,8)		
Tumores sólidos	7 (20)	63 (37,3)			8 (23,5)	62 (36,5)			1 (10)	69 (35,6)		
Hemocultura			0,008 (0,12-0,10)	0,012			0,020 (0,034-0,022)	0,034			0,120 (0,220-0,126)	0,126
Positiva	13 (37,1)	29 (17,2)			12 (35,3)	30 (17,6)			4 (40)	38 (19,6)		
Negativa	22 (62,9)	140 (82,8)			22 (64,7)	140 (82,4)			6 (60)	156 (40,4)		
Paciente colonizado			0,038 (0,042-0,033)	0,062			0,002 (0,003-0,003)	0,003			0,003 (0,006-0,006)	0,006
Sim	15 (42,9)	43 (25,4)			17 (50)	41 (24,1)			7 (70)	51 (26,3)		
Não	20 (57,1)	126 (74,6)			17 (50)	129 (75,9)			3 (30)	143 (73,7)		
	Sim	Não	p		Sim	Não	p		Sim	Não	p	
Tempo de febre (dias)	6 (3-10)	2 (1-4)	<0,001		5,5 (3-11)	2 (1-4)	<0,001		6 (4,5-13)	2 (1-4)	<0,001	
Neutrófilos à admissão	60 (10-160)	70 (15-295)	0,373		55 (17,5-152,5)	70 (10-270)	0,610		45 (25-65)	70 (10-262,5)	0,410	
Tempo de tratamento (dias)	25 (12-46)	10 (7-17)	<0,001		34,5 (20-47,2)	10 (7-15)	<0,001		37,5 (19-64,7)	11 (7-19)	0,001	
Tempo de internação (dias)	59 (24-92)	18 (9,5-46,5)	<0,001		59,5 (31-93)	17 (9-42)	<0,001		62,5 (23,5-151)	21,5 (10,7-51)	0,018	
Idade (anos)	9 (6-13)	7 (3-10)	0,113		7 (1,7-11,2)	8 (4-10)	0,533		8 (5,2-14)	7 (3,7-10)	0,356	
PCR à admissão	41,5 (28,2-147,4)	44,2 (20,4-75,1)	0,448		33,1 (19,2-140)	45,3 (21,6-78)	0,692		59,4 (29,6-183)	43,4 (20,5-79)	0,277	

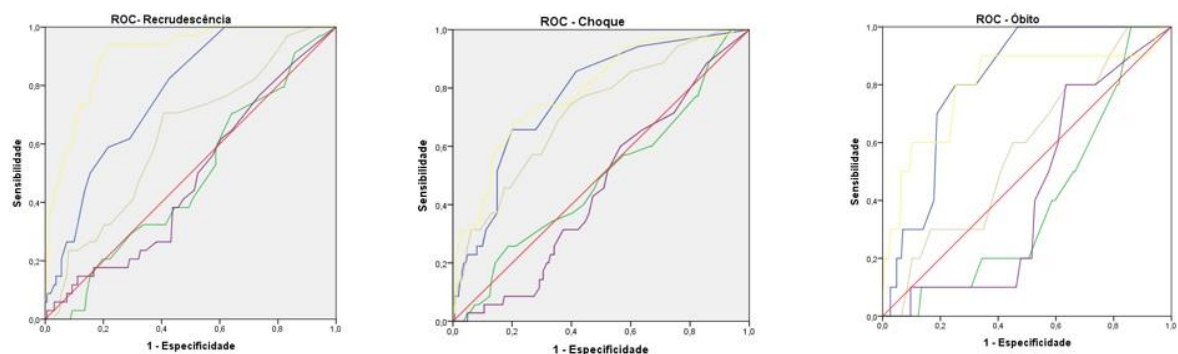
Mediana (primeiro quartil e terceiro quartil)

Tabela 3: Análise multivariada para os desfechos categóricos, de crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

Variável	B	OR (IC)	p
Recrudescência			
Tempo de febre (dias)	0,004	1,004 (1,002-1,006)	<0,001
Choque			
Tempo de febre (dias)	0,035	1,036 (1,018-1,054)	<0,001
Óbito			
Tempo de internação (dias)	0,076	1,079 (1,008-1,154)	<0,001

A curva ROC mostrou que o tempo de febre, temperatura máxima e tempo de tratamento, apresentaram predição para o recrudescência, com acurácia de 77,2%, 63% e 90,7% e para choque com 77,2%, 71,9%, 78,9%, respectivamente. O tempo de febre e o tempo de tratamento apresentaram acurácia de 81,4 e 80% para predição do óbito, respectivamente. A Figura 1 apresenta as curvas ROC para os desfechos avaliados.

Figura 1: Curva ROC com variáveis dias de febre, mediana da mediana, máxima da máxima, neutrófilo na admissão, tempo de tratamento, para avaliação dos desfechos recrudescência, choque e óbito, em crianças com episódios de neutropenia febril em serviço de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2021.



Legenda: Linhas: Vermelha: Linha de referência; Azul: Dias de febre; Verde: Mediana da mediana; Marrom: Máxima da máxima; Roxa: Neutrófilo na admissão; Amarela: Tempo de tratamento.

Na Tabela 4, observou-se que as variáveis tempo de febre e tempo de tratamento apresentaram associação com os três desfechos estudados, e a temperatura máxima foi preditora para os desfechos choque e recrudescência.

Tabela 4: Valores de corte e área sob a curva ROC dos desfechos categóricos de crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

Variável	Valor de corte	Área sob a curva	IC	p
Recrudescência				
Tempo de febre (dias)	2,5	0,772	0,698-0,846	<0,001
Temperatura máxima (°C)	38,6	0,630	0,531-0,728	0,018
Tempo de tratamento (dias)	16,5	0,907	0,859-0,955	<0,001
Choque				
Tempo de febre (dias)	4,5	0,772	0,692-0,853	<0,001
Temperatura máxima (°C)	38,6	0,719	0,626-0,812	<0,001
Tempo de tratamento (dias)	18,5	0,789	0,706-0,872	<0,001
Óbito				
Tempo de febre (dias)	4,5	0,814	0,726-0,902	0,001
Tempo de tratamento (dias)	15,5	0,799	0,629-0,969	0,001

Na regressão linear (tabela 5), apenas variável tempo de tratamento ($p<0,001$) apresentou significância estatística com o desfecho temperatura máxima observada. Para o desfecho tempo de febre, as variáveis foram uso de CVC ($p=0,004$), mucosite ($p=0,009$) e tempo de tratamento ($p<0,001$). Apenas número de neutrófilos ($p=0,004$) apresentou significância estatística para o desfecho temperatura mediana. No modelo final, além das variáveis com significância estatística em análise univariada, foram incluídas uso de CVC ($p=0,199$), diagnóstico ($p=0,111$) e número de neutrófilo ($p=0,110$) para o desfecho temperatura máxima observada, uso de CVC para temperatura mediana e diagnóstico ($p=0,171$) para tempo de febre. Observou-se uma temperatura máxima observada maior, entre 0,2°C a 0,3°C, nos pacientes que tinham CVC, diagnóstico de neoplasia hematológica ou mucosite.

Na regressão linear multivariada (Tabela 6), apenas o tempo de tratamento apresentou associação para os desfechos Temperatura máxima observada e Tempo de febre. Observou-se que a cada 5 dias de tratamento, há uma redução de 1 dia de febre, e a cada 10 dias de tratamento, uma redução de 1°C na temperatura máxima. A variável Tempo de tratamento explicou 41% da variabilidade do desfecho Tempo de febre e 10% da Temperatura máxima observada.

Tabela 5: Análise univariada para os parâmetros de curva térmica de crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

Variável	Temperatura máxima observada (°C)		Temperatura mediana da mediana (°C)		Tempo de febre (dias)	
	Med (mín-máx)	p	Med (mín-máx)	p	Med (mín-máx)	p
Uso de CVC		0,199		0,082		0,004
Sim	38,7 (38,3-39,1)		38,1 (38,0-38,3)		3 (1-6)	
Não	38,5 (38,2-39,0)		38,1 (38,0-38,3)		2 (0-3)	
Diagnóstico		0,111		0,729		0,171
Hematológicos	38,7 (37,8-40,7)		38,1 (37,8-38,5)		3 (0-38)	
Sólidos	38,5 (37,8-40,0)		38,1 (37,8-38,9)		2 (0-28)	
Quimioterapia		0,971		0,864		0,516
Sim	38,6 (37,8-40,7)		38,1 (37,8-39,5)		2 (0-38)	
Não	38,5 (37,8-39,9)		38,1 (37,8-38,9)		2 (0-12)	
Mucosite		0,381		0,544		0,009
Sim	38,8 (37,8-39,8)		38,1 (37,8-38,7)		4 (0-33)	
Não	38,5 (37,8-40,7)		38,1 (37,8-39,5)		2 (0-38)	
Gênero		0,825		0,426		0,415
Masculino	38,6 (37,8-40,3)		38,1 (37,8-39,5)		2 (0-33)	
Feminino	38,5 (37,8-40,7)		38,1 (37,8-39,4)		2 (0-38)	
	r (R ²)	p	r (R ²)	p	r (R ²)	p
Tempo de tratamento	0,357 (0,127)	<0,001	-0,074 (0,005)	0,331	0,643 (0,413)	<0,001
Número de neutrófilos	0,121 (0,014)	0,110	0,217 (0,004)	0,004	-0,069 (0,004)	0,356
Idade	-0,007 (0,000)	0,931	-0,026 (0,067)	0,733	0,059 (0,003)	0,428

Tabela 6: Análise multivariada para os parâmetros de curva térmica de crianças com neutropenia febril em hospital de referência. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2022.

Variável	R2 ajustado	Coefficiente beta	IC	p
Temperatura máxima observada				
Tempo de tratamento (dias)	0,107	0,011	0,007-0,016	<0,001
Tempo de Febre				
Tempo de tratamento (dias)	0,413	0,200	0,162-0,230	<0,001

DISCUSSÃO

A persistência da febre é um fator importante na predição das complicações e mortalidades de pacientes oncológicos, embora parâmetros bem definidos como preditores da evolução de pacientes pediátricos ainda não sejam bem estabelecidos na literatura. Neste estudo, o tempo de persistência da febre foi associado aos desfechos recrudescência, choque e óbito. Observou-se que as principais variáveis identificadas foram o tempo de persistência da febre em dias e temperatura máxima observada, ambas com associação ao tempo de tratamento com antimicrobianos. Segundo o IDSA⁵, pacientes que são classificados de alto risco os pacientes que apresentam a probabilidade de desenvolver sérias complicações durante a febre e neutropenia, sendo consideradas a neutropenia grave ($ANC \leq 100$ cells/mm³) por mais que 7 dias e a presença de instabilidade hemodinâmica, mucosite oral ou gastrointestinal grave, alteração neurológica e infecção de cateter, especialmente infecção no túnel de inserção.

O grupo de doenças mais comum foram as doenças onco-hematológicas e a maioria dos pacientes estavam em tratamento quimioterápico. Ducasse⁹, comparou variáveis sobre o perfil da evolução clínica nos pacientes com LLA e LMA (506 episódios de NF), onde encontrou um perfil maior do sexo masculino em ambas as doenças, sepse em 27,7% (LMA) e 12,9% (LLA) e necessidade de UTI em 25,4% (LMA) e 10,2% (LLA). Prasad¹⁰ em um trabalho com um perfil de pacientes semelhante ao apresentado nesse material, identificou que a necessidade de internação em UTI foi de 5,6%, em um grupo de pacientes com tumores sólidos e hematológicos (57,7%), com a média de idade de 6 anos ($IC=0,5-15$), em 250 episódios de NF. Nos dados apresentados nesse artigo, a evolução para choque foi observada em 17,2% e necessidade de admissão em UTI em 11,8%.

A maior presença de doenças onco-hematológicas, principalmente a LLA, identificada nesse trabalho, é apresentado também em outros trabalhos. Em um estudo multicêntrico com 247 episódios de febre, Miedema¹¹ identificou que 59% dos pacientes tinham doenças hematológicas, sendo que 58% desse total, eram LLA. Stergiotis¹², em uma coorte de 20 anos com 800 pacientes, identificou que a LLA foi o diagnóstico mais presente em todos os triênios de análise, variando de 38 a 59% de todos os diagnósticos. Nesse trabalho, identificou-se ainda a presença de CVC em 66% dos pacientes e uma duração da hospitalização de 10 dias (5-13). Esses valores são semelhantes aos encontrados no trabalho atual, sendo que o uso de CVC foi identificado em 54,5% da amostra e a mediana do tempo de internação foi de 11 dias.

Em relação ao tipo de CVC, a maioria utilizava cateter de curta permanência, e entre os cateteres de longa permanência, o cateter totalmente implantado foi o de maior prevalência. A presença do cateter apresentou associação com o desfecho choque ($p=0,001$) e óbito ($p=0,002$). Apesar do uso de CVC não ter apresentado significância estatística no modelo final, alguns trabalhos relacionam essa variável ao aumento de eventos adversos graves. Thangthong¹³ em um estudo retrospectivo com 563 episódios de NF, identificou que as variáveis presença de CVC ($p<0,001$), grupo de alto risco ($p=0,002$), infecção fúngica ($p<0,001$) e viral ($p=0,04$) tiveram associação estatística no modelo final, com a presença de eventos adversos severos, como choque, admissão em unidade de terapia intensiva, ventilação mecânica e disfunção renal. Já no artigo retrospectivo com 372 episódios de NF, publicado por Delebarre¹⁴, identificou na análise multivariada o grupo de alto risco ($p=0,02$), doenças onco-hematológicas ($p=0,04$), febre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($p=0,001$) e PCR $\Rightarrow 90\text{mg/L}$ ($p<0,001$) como fatores de risco para infecções graves. O tempo de febre também se associou com os fatores de risco para eventos adversos (bacteremia, óbito, choque, internação em UTI), onde o tempo de febre acima de 5 dias foi um fator de risco para o desenvolvimento de eventos adversos ($p<0,001$), além de APC <100 , febre acima de 39°C e foco infeccioso significativo¹⁰.

O desfecho recrudescência apresentou associações na análise univariada com a hemocultura positiva, paciente colonizado, tempo de febre, tratamento e internação, mas no modelo final, associou-se apenas com o maior tempo de internação. Esse desfecho não foi encontrado em outros trabalhos na literatura.

A mucosite foi diagnosticada em 20% da amostra estudada e não apresentou associação com as variáveis estudadas. Em um estudo realizado por Kara⁴, a Mucosite foi diagnosticada em 27,3%. Esse achado foi ainda maior no estudo conduzido por Düzenli¹⁵, encontrando 33,4% dos pacientes com a complicação, sendo também o maior foco na amostra estudada. Delebarre¹⁴, avaliou se a mucosite teria associação com infecções graves em pacientes com NF, na análise univariada foi estatisticamente significativo ($p=0,05$), mas ao avaliar a sensibilidade e especificidade da variável para o desfecho infecção grave, não foi significativo (razão de verossimilhança positiva = 0,56 [IC 0,12-2,49]), mas identificaram uma relação entre as variáveis mucosite, alto risco de neutropenia prolongada e câncer onco-hematológico ($p=0,01$) quando comparado com tumores sólidos.

A hemocultura positiva apresentou associação significativa com as variáveis choque e recrudescência, identificada em 37% no choque e 35% na recrudescência, mas não apresentou

associação no modelo final. Segundo a Anvisa¹⁶, bacteremia é o termo que designa a indicação da presença de microrganismos viáveis na corrente sanguínea, sendo que a hemocultura positiva para microrganismos patogênicos é um indicador altamente específico dessa infecção. Stergiotis¹², em uma coorte de 15 anos com 703 pacientes, identificou 148 episódios de bacteremia (21%), sendo que a 28% foram detectadas no dia zero, 34% a qualquer momento, 26% entre o primeiro e segundo dia e 12% após o segundo dia de sinais e sintomas. Ammann¹⁷, identificou 13% (n=4) da amostra com bacteremia, quando o limite de temperatura foi 39,0°C (n=32) e 36% (n=4) para o limite 39,0°C (n=11), sem significância estatística (p=0,17). Düzenli¹⁵, em um estudo descritivo, identificou que a maioria das infecções com confirmação microbiológica, foram por hemocultura (75,3%), seguido de urocultura (23,3%). No trabalho realizado por Miedema¹¹, a bacteremia foi identificada em 15,9% da amostra, sendo a maioria foi identificada nos pacientes de alto risco (16 de 64, 25%) e médio risco que continuaram com antibioticoterapia após 72h de uso (18 de 72, 25%). Valores maiores foram encontrados em outro trabalho, Prasad¹⁰, onde 60% dos microrganismos isolados, foram em hemoculturas. Em todos os trabalhos, a hemocultura não se associou nos modelos finais.

Infecção por bactérias resistentes a antimicrobianos de primeira escolha vem sendo descrito em alguns trabalhos^{4,12,15,18-20}. Lubwama¹⁸, em um trabalho com 170 episódios de NF, identificou que entre as enterobactérias, 85% eram polifármacos resistentes, dos quais 41% apresentaram o fenótipo ESBL. Os autores ainda observaram resistência a carbapenem foi em 36,4% da *E.coli* e 57,1% da *K. pneumoniae*. Observa-se que bactérias Gram-negativas resistentes estão causando um incremento nos números de infecções em pacientes neutropênicos, com tendência epidemiológica em direção a um aumento de patógenos Gram-negativos nos pacientes neutropênicos. Os patógenos Gram-positivos resistentes, como MSRA e VRE, são os microrganismos isolados resistentes mais prevalentes, representando 20% e ligeiramente >50% dos episódios, respectivamente⁵.

A infecção fúngica também tem sido discutida na literatura. Thangthong¹³, identificou em uma amostra de 563 episódios de NF, 4,8% de infecções fúngicas e foi definido como fator associado ao aparecimento de eventos adversos graves (OR 6.51 [IC 2.29-18.56]). A infecção fúngica também foi descrita em uma coorte retrospectiva com 200 episódios de NF²⁰, onde os pacientes do grupo de alto risco, tiveram 25% de infecção causada por fungos, porcentagem maior que nos grupos de médio risco (10,7%) e baixo risco (12,5%). Nesse mesmo trabalho, ainda foi identificado uma mortalidade de 4,2% relacionada à infecção fúngica. Kose²¹, em uma amostra com 94 episódios de NF, identificou que 20,8% dos pacientes com 3 ou mais fatores

de risco, foram tratados com antifúngico, com diferença significativa ($p=0.027$) comparado aos pacientes com 2 ou menos fatores de risco (5%). Segundo o IDSA⁵, os fungos raramente são identificados como a causa do primeiro episódio de febre no início da neutropenia; mas são encontrados após a primeira semana de neutropenia prolongada e antibiótico empírico terapia. O principal agente causador, em todos os trabalhos apresentados acima, foi a *Candida albicans*.

A colonização do paciente associou as variáveis choque, recrudescência e óbito, mas não se manteve no modelo final. Alguns guidelines^{5,22} sugerem que faça uma cobertura adicional pode ser garantida em pacientes em desenvolvimento infecção durante o uso de antibióticos de amplo espectro ou com passado infecção / colonização por bactérias resistentes. Segundo o IDSA⁵, a infecção da corrente sanguínea por *Enterococcus* Resistente a Vancomicina (VRE) é difícil de tratar no quadro de febre e neutropenia, particularmente em pacientes leucêmicos e/ou receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas, e é um risco independente fator para morte. A colonização por VRE é um importante fator de risco para doença invasiva subsequente, sendo que deve ser levado em consideração a colonização e a resistência para a escolha de um tratamento empírico inicial para o paciente neutropênico. Não foi encontrado artigos que discutiram a associação da colonização do paciente com os desfechos estudados.

O valor da temperatura ($>38,5^{\circ}\text{C}$) encontrado por Delebarre¹⁴ como um fator de risco para infecções graves, corrobora com o valor identificado em curva ROC para choque e recrudescência. O valor de $38,6^{\circ}\text{C}$ para ambos os desfechos, com significância estatística ($p<0,001$ e $p=0,018$ respectivamente). Essa definição de um limite de temperatura como preditor de eventos adversos nos pacientes neutropênicos vem sendo trabalho na literatura por alguns autores. Ammann¹⁷ em um artigo prospectivo com 39 pacientes, comparou alguns limites de temperatura para definir febre nesse perfil de pacientes e identificou que utilizar um alto limite de temperatura (39°C) é eficaz para redução do diagnóstico de neutropenia. Koenig³, em um estudo randomizado multicêntrico, que comparou dois limites de temperatura 39°C e $38,5^{\circ}\text{C}$, identificou que a utilização dos dois parâmetros de temperatura é eficaz no diagnóstico da NF, e no modelo final, identificou que utilizar o limite de $38,5^{\circ}\text{C}$ é capaz de identificar mais eventos adversos graves ($p<0,001$). Na literatura, há uma escassez de trabalhos que trabalhem pontos de corte da temperatura para a predição das complicações, e este trabalho buscou identificar um valor de temperatura como preditor para complicações. Os trabalhos publicados até então, relacionam o valor de temperatura, em sua maioria, com temperaturas categorizadas por faixas de valores.

O tempo de tratamento apresentou associação na redução da temperatura máxima e tempo de febre, sendo que a cada 5 dias de tratamento, há uma redução de 1 dia de febre, e a cada 10 dias de tratamento, uma redução de 1°C na temperatura máxima. Miedema¹¹, em um estudo multicêntrico com 247 episódios de NF, identificou que os pacientes classificados com alto e médio risco, tiveram um tempo de tratamento, duração da febre e internação, sendo que o paciente de alto risco, apresentou uma média de duração da internação de 12 dias, comparado com o baixo risco de 3,6 dias ($p < 0,001$), essa diferença também foi identificada na temperatura média, onde o alto risco teve uma temperatura média de 38,8°C (38,7-39,0) e o baixo risco de 38,6°C (38,4-38,8) ($p = 0,157$). O grupo de alto risco, no trabalho conduzido por Thangthong¹³, também associou o grupo de alto risco com aumento dos eventos adversos graves (OR 3,35[1,56-7,71]). Observa-se que os pacientes desse grupo, apresentou uma maior média de temperatura (38,8°C), tempo de internação maior (12 dias) e maior associação com eventos adversos. O tempo de tratamento apresentados nesse trabalho, gerou um impacto na redução nos dias de febre e na temperatura máxima de maneira significativa na amostra estudada, esses dados podem ser importantes para acompanhamento do tratamento dos pacientes.

A definição do foco infeccioso e agente etiológicos associados a febre no paciente neutropênico devem ser intensamente buscados para direcionar o tratamento adequadamente. Prasad¹⁰, em um estudo prospectivo com 183 pacientes, identificou que um foco infeccioso significativo é um fator de risco independente para eventos adversos em pacientes neutropênicos (OR=18,3 [IC 7,9-42,2] $p < 0,001$) e os principais focos de infecção foram pulmão (41,4%), cavidade oral e fossas nasais (14,2%) e infecção de pele (14,2%). Diretrizes internacionais^{5,6} recomendam, tratamento inicial guiado por dados clínicos e microbiológicos, como a identificação do agente infeccioso, instabilidade hemodinâmica e persistência da febre, sendo que devem ser tratadas com antibiótico apropriados para o local e suscetibilidade do agente isolado, para evitar resistência antimicrobiana. A identificação do agente é essencial para realizar o descalonamento da cobertura antimicrobiana. É importante considerar a desospitalização com terapia antimicrobiana oral para o paciente de baixo risco, o que reduz colonização por microrganismos resistentes.

Um fator limitante para a discussão desse trabalho, foi a escassez na literatura de artigos que trabalhem com a curva térmica, não apenas em categorias. Além disso, entende-se que para uma melhor interlocução com a literatura, a estratificação dos pacientes em grupos de risco, tempo de cateter e características microbiológicas, deveriam ter sido buscadas. Trabalhos que estratifiquem os achados desse trabalho, como o tempo de tratamento, tipos de tratamento em

relação à curva térmica nos diferentes grupos de risco, podem levar em um melhor entendimento do paciente neutropênicos febril.

CONCLUSÃO

A persistência da febre é um fator importante na predição das complicações e mortalidade. Nesse trabalho, o tempo de tratamento apresentou associação com a temperatura máxima observada e o tempo de febre, sendo que a cada 5 e 10 dias tratamento, reduz 1 de febre e 10 dias de tratamento, respectivamente. Há uma escassez na literatura de trabalhos que apontem um ponto de corte para essa relação entre febre e complicações. A temperatura máxima observada foi maior (0,2°C a 0,3°C) entre os pacientes que tinham CVC, diagnóstico de neoplasia hematológica e mucosite.

REFERÊNCIAS

1. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2008–14.
2. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2082–94.
3. Koenig, C; Bodmer, N; Agyeman, P.K.A; Niggli, F; Adam, C; Ansari, M; et al. 39·0°C versus 38·5°C ear temperature as fever limit in children with neutropenia undergoing chemotherapy for cancer: a multicentre, cluster-randomised, multiple-crossover, non-inferiority trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 495–502.
4. Kara, SS; et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turk J Med Sci*, 2019; 49: 1198-1205.
5. Freifeld, AG; Bow, EJ; Sepkowitz, KA; Boeckh, MJ; Ito, JI; 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: e56–93. doi: 10.1093/cid/cir073 PMID: 21258094.
6. NICE. NG143 Fever in under 5s: assessment and initial management. 2019.
7. Binz, P; Bodmer, N; Leibundgut, K; Teuffel, O; Niggli, F.K; Ammann, RA. Different fever definitions and the rate of fever and neutropenia diagnosed in children with cancer: a retrospective two-center cohort study. *Pediatr Blood Cancer*, 2013; 60: 799–805.

8. Haeusler, GM; Phillips, RS; Lehmbecher, T; Thursky, KA; Sung, L; Ammann, RA. Core outcomes and definitions for pediatric fever and neutropenia research: a consensus statement from an international panel. *Pediatr Blood Cancer*, 2015; 62: 483–89.
9. Ducasse, K; Fernández, JP; Salgado, C; Álvarez, AM; Avilés, CL; Becker, A; et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (3): 333-338.
10. Prasad, M; Chinnaswamy, G; Arora, B; Vora, T; Hawaldar, R; Banavali, S. Risk predictors for adverse outcome in pediatric febrile neutropenia: Single center experience from a low and middle-income country. *Indian Journal of Cancer*. 2014;51-4.
11. Miedema, KGE; Tissing, WJE; Abbink, FCH; Ball, LM; Michiels, EMC; et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients e A national multicentre study. *European Journal of Cancer* 53 (2016) 16e2.
12. Stergiotis, M; Ammann, RA; Droz, S; Koenig, C; Kwame, AA. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia—Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. *PLoS ONE* 2021; 16(2): e0246654.
13. Thangthong, J; Anugulruengkitt, S; Lauhasurayotin, S; Chiengthong, K; Popam, H; Sosothikul, D. Predictive Factors of Severe Adverse Events in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020; 21 (12), 3487-3492.
14. Delebarre, M; Garnier, N; Macher, E; Thebaud, E; Mazingue, F; Leblond, P; et al. Which Variables Are Useful for Predicting Severe Infection in Children With Febrile Neutropenia?. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:e468–e474.
15. Kar, YD; Özdemir, ZC; Bör, O. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52: 213-20.
16. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 3: Principais Síndromes Infeciosas/Agência Nacional de Vigilância Sanitária.– Brasília: Anvisa, 2013.
17. Ammann, RA; Teuffel, O; Agyeman, P; Amport, N; Leibundgut, K. The Influence of Different Fever Definitions on the Rate of Fever in Neutropenia Diagnosed in Children with Cancer. *PLoS ONE*, 2015;10(2): e0117528.
18. Lubwama, M; Phipps, W; Najjuka, CF; Kajumbula, H; Ddungu, H; Kambugu, JB; et al. Bacteremia in febrile cancer patients in Uganda. *BMC Res Notes*, 2019;12:464.

19. Santos, SF; Herrera, AQ; Pacheco, YF; Zamora, MGL; Coelho, GR; Morales, CEAM; et al. Piperacillin/Tazobactam in continuous infusion versus intermittent infusion in children with febrile neutropenia. *Rev Invest Clin.* 2019;17:283-90.
20. Özdemir, N; Tüysüz, G; Yantri, L; Erginöz, E; Apak, H; Özkan, A; et al. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. *Türk Pediatri Ars* 2016; 51: 79-86.
21. Köse, D; Emiroglu, M; Köksal, Y. High-risk febrile neutropenia and its management in children with solid tumors and lymphoma. *Türk J Med Sci* (2015) 45: 655-662.
22. Melgar, M; et al. Guidance Statement for the Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Patients Receiving Cancer-Directed Therapy in Central America and the Caribbean - American Society of Clinical Oncology. *JCO Global Oncology*,2020; 6:508-517.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os limites de temperatura e sua relação com as complicações no paciente pediátrico neutropênico febril é uma lacuna na literatura, mesmo com o impacto clínico que essa definição trás na prática, há uma heterogeneidade tanto nos limites de temperatura, como sítio de mensuração e sua relação com fatores de risco.

Observou-se que valor da temperatura na literatura é variável, observando que tendeu ao diagnóstico a partir dos valores de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (Axilar) e $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (Oral) quando mensuração única, sem consenso nos estudos selecionados. Os fatores de risco mais identificados na literatura foram a neutropenia severa a admissão, cultura positiva periférica anterior em linhas venosas nos 3 meses anteriores, presença de cateter venoso central, episódios anteriores de NF, hipotensão, taquicardia, taquipneia, indução por quimioterapia

O valor de temperatura $38,6^{\circ}\text{C}$ mostrou associação com para os desfechos choque e recrudescência e essa definição de um limite de temperatura como preditor de eventos adversos nos pacientes neutropênicos vem sendo trabalho na literatura por alguns autores. O tempo de tratamento apresentou associação com a temperatura máxima observada e o tempo de febre, sendo que a cada 5 e 10 dias tratamento, reduz 1 de febre e 10 dias de tratamento, respectivamente. A temperatura máxima observada foi maior ($0,2^{\circ}\text{C}$ a $0,3^{\circ}\text{C}$) entre os pacientes que tinham CVC, diagnóstico de neoplasia hematológica e mucosite. Na literatura há uma escassez de trabalhos que busquem um ponto de corte para predição das complicações, o que dificultou confrontar os dados encontrados nesse artigo com a literatura atual.

A identificação dos parâmetros de febre (tempo de febre, pico febril, curva térmica) é uma busca que se faz necessária, principalmente em trabalhos que estratifiquem os achados desse trabalho, como o tempo de tratamento, tipos de tratamento em relação à curva térmica nos diferentes grupos de risco, podem levar em um melhor entendimento do paciente neutropênico febril.

7. ANEXO

7.1 Anexo 1: Folhas de aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 52792715.5.0000.5149

Interessado(a): Profa. Karla Emília de Sá Rodrigues
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 24 de fevereiro de 2016, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação do perfil clínico-laboratorial de pacientes portadores de doenças onco-hematológicas internados na Unidade Funcional Pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG"** bem como:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.


Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.425.036

signais e sintomas evidentes de infecção. O estudo pretende caracterizar o perfil clínico e laboratorial de crianças e adolescentes com doenças onco-hematológicas durante tratamento hospitalar, revisar as estratégias de tratamento oferecidas, ajudar pediatras e especialistas a identificar os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento das comorbidades associadas às doenças onco-hematológicas e descrever a taxa de mortalidade desta população.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O presente estudo tem o propósito de caracterizar o perfil clínico e laboratorial de pacientes pediátricos com doenças onco-hematológicas durante o tratamento hospitalar.

Objetivos Secundários:

- (1) Revisar as estratégias de tratamento oferecidas aos pacientes onco-hematológicos; (2) Ajudar pediatras e especialistas a identificar os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento das comorbidades associadas às doenças onco-hematológicas;
- (3) Descrever a evolução com disfunção de órgãos ao longo da internação;
- (4) Correlacionar o tipo de tratamento utilizado para doença onco-hematológica com a comorbidades apresentadas;
- (5) Descrever a taxa de mortalidade e identificar fatores de risco associados;
- (6) Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde durante o tratamento oncológico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

De acordo com o projeto, os pacientes não serão submetidos a exames ou procedimentos que não sejam de estrita necessidade para a condução clínica do caso. Os riscos inerentes ao estudo incluem a coleta de sangue para os exames habitualmente solicitados como exames de rotina de atendimento ao pacientes com onco-hematológicos sob tratamento hospitalar de acordo com o protocolo em vigência na Unidade de Internação Pediátrica. A coleta de sangue pode causar algum desconforto, sangramento ou hematomas. Existe também um pequeno risco de infecção no local da coleta de sangue. Para diminuir esses desconfortos e riscos os exames serão coletados por profissionais experientes e de acordo com as normas de biossegurança. O exame ecocardiográfico, eletrocardiográfico e a radiografia de tórax serão realizados a admissão e constituem exames de rotina dos protocolos de tratamento das doenças onco-hematológicas.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Andar 31200-0

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.279-901

UF: MG

Município: BRLO-HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4552

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer 1.426/098

Benefícios:

Segundo o projeto, não há como prever quaisquer benefícios diretos na participação dos pacientes no projeto de pesquisa em tela. Supõe-se que os mesmos poderão ter a avaliação de seu acompanhamento clínico-laboratorial analisada por toda a equipe de preceptores envolvidos no presente estudo, mas não há garantias de benefícios diretos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional de coorte prospectivo com crianças e adolescentes com idade até 17 anos, diagnosticados com doenças oncohematológicas internados no Hospital das Clínicas da UFMG para tratamento da doença onco-hematológica. Todos os pacientes serão acompanhados diariamente pelo investigador a partir da admissão até a alta hospitalar. Durante a internação será acompanhada a evolução clínica

com ênfase na descrição clínica e das comorbidades associadas, por meio da coleta de dados em um questionário padronizado. O estudo não preconiza qualquer intervenção na condução clínica dos pacientes durante a internação hospitalar, todas as condutas e discussões seguirão os protocolos institucionais já estabelecidos ou o critérios de seus médicos assistentes. Os dados serão compilados a admissão (Dia 0 - 00), 48 a 72

horas após a admissão (D2-3), a cada sete dias após (D10, D17... durante todo o tempo de internação) e a alta hospitalar. A coleta de dados será feita por acadêmicos de medicina (após treinamento nas ferramentas do estudo) que já tenham cursado o Internato de Pediatria e revisados pelos pesquisadores. As avaliações clínicas e laboratoriais para esse estudo serão realizadas de acordo com os protocolos de tratamento das doenças oncohematológicas das equipes assistências do Hospital das Clínicas de acordo com a indicação de seus médicos assistentes. Será determinada a influência das condições associadas à doença onco-hematológica na predição do risco de cardiotoxicidade. A relação entre os fatores do estudo será analisada por testes de qui-quadrado, teste exato de Fisher, qui-quadrado para tendências e/ou teste t de Student, quando apropriado. Técnicas de regressão múltipla, como regressão logística, serão utilizadas para determinar os efeitos independentes dos fatores considerados significativos na análise inicial. A amostra prevista é de 80 pacientes. Foram descritos critérios de inclusão e exclusão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados: Projeto de Pesquisa na Plataforma Brasil; Projeto Completo de Pesquisa, Folha de Rosto Assinada pelo Diretor da Faculdade de Medicina da UFMG; Parecer Consubstanciado Aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 2º Andar 31205-901
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.275-901
 UF: MG Município: Belo Horizonte
 Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@coep.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.425.038

da UFMG; Declaração da Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG; Anuência da Unidade Funcional da Pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG; Formulários para Coleta dos Dados; TCLE e TALE.

TCLE aos responsáveis e TALE: redigido em forma de convite, linguagem acessível para os responsáveis para para as crianças/adolescentes, explica os objetivos e procedimentos, explicita os possíveis riscos e desconfortos, esclarece sobre acompanhamento e assistência, garante confidencialidade, direito a recusa sem prejuízo ao tratamento, garante que o participante irá receber uma via do documento devidamente assinado, informa que não haverá pagamento, explicita sobre identificação decorrente da pesquisa.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está de acordo com a Resolução 466/12. Diante do exposto, sou, salvo melhor juízo dos demais membros do COEP/UFMG, pela aprovação do projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a esta Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_530490.pdf	27/01/2016 14:07:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEeTALEversão270116.pdf	27/01/2016 14:04:45	KARLA EMÍLIA DE SA RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoenfermeira.pdf	10/12/2015 21:13:23	KARLA EMÍLIA DE SA RODRIGUES	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	10/12/2015 21:10:28	KARLA EMÍLIA DE SA RODRIGUES	Aceito
Declaração de	UFPEd.pdf	21/11/2015	KARLA EMÍLIA DE	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8827 2ª Ad S: 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-001
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31) 3039-4992

E-mail: coep@cepq.ufmg.br

8. APÊNDICE

8.1 Apêndice 1. Formulário de coleta de dados do protocolo de pesquisa: PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS COM NEUTROPENIA.

Dados demográficos:

Nome: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ SAME: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Sexo: |_| feminino |_| masculino

Cidade de nascimento: _____ Escolaridade (em anos) _____ |_|
não se aplica

Dados dos pais:

Escolaridade (em anos) _____ |_| não sabe

Renda familiar (em salários mínimos): _____ |_| não sabe

Dados da doença de base:

|_| Leucemia, tipo: |_| LLA, _____ |_| LMA, _____

|_| Linfoma, tipo: |_| Hodgkin |_| Não- Hodgkin

|_| Osteosarcoma, localização: |_| MID |_| MIE |_| MSD |_| MSE |_| Outro, _____

|_| Tumor SNC: |_| Infratentorial, _____ |_| supratentorial, _____

|_| Outro, _____

Data do diagnóstico: ____/____/____

Histórico

Comorbidades ao diagnóstico: |_| sim |_| não

Qual: |_| Epilepsia |_| Asma |_| HAS |_| IC |_| DRGE |_| IRA |_| outro, _____

SAME: |_|_|_|_|_|_|_|_|

EXAMES LABORATORIAIS

Data/Exame	Neutrófilos	Proteína C reativa	Plaquetas	Hemoglobina
Admissão ____/____/____				
Internação ____/____/____				
Internação ____/____/____				
Desfecho ____/____/____				

CULTURAS

SÍTIO	Data	Resultado	Antibiograma

EXAMES DE IMAGEM

TIPO	Data	Resultado

SAME: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

USO DE ANTIMICROBIANO

Antimicrobiano	Dose	Data de Início	Data de término

CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE (MASCC adaptado) Estou considerando não colocar essa tabela de classificação de risco para NF, pois ela é muito específica para comorbidades dos adultos.

CRITÉRIOS	PONTOS
Neutropenia febril com sintomas leves	5 __
Ausência de hipotensão	5 __
Ausência de Doença pulmonar crônica	4 __
Ausência de infecção fúngica prévia	4 __
Sem desidratação	3 __
Neutropenia febril com sintomas moderados	3 __
Paciente ambulatorial	3 __
Idade < 60 anos	2 __
SOMATÓRIA DOS PONTOS	__

OBS: Como trata-se inclusão de faixa etária pediátrica, o critério DPOC foi modificado para doença pulmonar crônica.