

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

**AVALIAÇÃO PROSPECTIVA
DE DIFERENTES MARCADORES INFLAMATÓRIOS
COMO PREDITORES DE EVOLUÇÃO CLÍNICA E ÓBITO
EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS**

LETICIA CARVALHO NEUENSCHWANDER

Belo Horizonte

2009

LETICIA CARVALHO NEUENSCHWANDER

**AVALIAÇÃO PROSPECTIVA
DE DIFERENTES MARCADORES INFLAMATÓRIOS
COMO PREDITORES DE EVOLUÇÃO CLÍNICA E ÓBITO
EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Jr.

Coorientador: Prof. Dr. Henrique Bittencourt.

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2009**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof^a. Elisabeth Ribeiro da Silva

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

SUBCOORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. José Roberto Lambertucci

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa

Jader Bernardo Campomizzi (Discente titular)

José Adalberto Leal (Discente suplente)

Ao meu pai e minha mãe,
começo de tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Henrique da Silva Bittencourt, pela paciência, dedicação e disponibilidade na elaboração do projeto. Ficam aqui o meu respeito e satisfação pela convivência nesses dois anos. Sua ausência será sentida nesta etapa final da nossa conquista.

Ao Professor Vandack Alencar Nobre Júnior, hoje meu orientador, minha admiração por TUDO que realizou desde o início desta caminhada.

Ao Professor Mauro Martins Teixeira, Professor Antônio Lúcio Teixeira e ao Laboratório de Imunofarmacologia do Departamento de Bioquímica e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB), pela realização das dosagens dos marcadores inflamatórios.

À colega Ana Flávia Leonardi Tibúrcio, pela amizade e competência. Este projeto não teria se realizado sem a sua ajuda.

Ao acadêmico Jairo Cerqueira de Almeida Teixeira, pela contribuição na coleta dos dados.

Ao Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), Laboratório de Hematologia e a toda a equipe de coleta, que permitiu e realizou todas as etapas do projeto com presteza e competência.

Aos pacientes, pela imprescindível participação neste estudo.

A toda a equipe da Oncomed, em especial ao Dr. Amândio, por entenderem que minha ausência foi fundamental para a realização desta pesquisa.

À minha mãe, fonte de inspiração, modelo de profissional e mulher.

Ao meu pai, pelo exemplo de dedicação e sabedoria.

Ao Marcus, pelo carinho e paciência durante toda a execução do estudo.

Aos meus irmãos, perto ou longe, sei que estão do meu lado, sempre.

A toda a família Carvalho Neuenschwander, pelo apoio.

A todos aqueles que, embora não tenham sido citados, contribuíram direta ou indiretamente nas várias etapas deste trabalho.

“De tudo ficaram três coisas:
A certeza de que estamos começando,
A certeza de que é preciso continuar e
a certeza de que podemos ser interrompidos
antes de terminar.
Fazer da interrupção um caminho novo
Da queda, um passo de dança,
Do medo, uma escada,
Do sonho, uma ponte,
Da procura, um encontro.”

Fernando Sabino

RESUMO

A infecção no paciente neutropênico febril (NF) constitui sério desafio clínico. Se, por um lado, essa condição sempre cursa com morbimortalidade potencialmente elevada, a heterogeneidade do acometimento justifica abordagem individual, com estratificação de risco caso a caso. As classificações de risco rotineiramente utilizadas baseiam-se exclusivamente em parâmetros clínicos. O presente estudo teve como objetivo avaliar os níveis plasmáticos de diferentes marcadores inflamatórios em pacientes NF e associá-los aos seguintes desfechos clínicos, quais sejam, mortalidade hospitalar até 28 dias de seguimento, necessidade de ajuste precoce do tratamento antimicrobiano, persistência de febre até o terceiro dia de tratamento e ocorrência de bacteremia. O estudo foi conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e todos os pacientes NF hematológicos adultos internados no período de setembro de 2008 a março de 2009 foram avaliados para potencial elegibilidade. Os que foram incluídos na pesquisa submeteram-se à coleta de sangue para dosagem de marcadores inflamatórios em diferentes momentos da evolução clínica. A amostra constou de 37 episódios de NF, ocorridos com 27 pacientes. Foram dosados no dia da inclusão no estudo (D0), primeiro (D1), terceiro (D3) e sétimo (D7) dias após o início da febre nove marcadores inflamatórios diferentes: interleucina 8 (IL-8), proteína induzida 10 (IP-10), fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$) e seus dois receptores solúveis, tipo I e tipo II (sTNFR I e sTNFR II), proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), proteína inflamatória de macrófago 1 ($MIP-1\alpha$), procalcitonina (PCT) e eotaxina (eotax). A idade média dos pacientes foi de 36 anos (19 a 64) e 29 (78%) episódios eram no gênero masculino. As principais doenças de base apresentadas foram leucemia mieloide aguda (37%), linfoma não-Hodgkin (24%) e mieloma múltiplo (13%). A PCT dosada no D0 (valor de corte 2,27 $\mu\text{g/L}$; sens. 66,7%, esp. 100%, $p=0,03$), o sTNFR II dosado no D1 (valor corte: 3740 pg/mL ; sens. 88%, esp. 54% $p=0,05$), o delta D3-D1 da IL-8 (valor de corte 320 pg/mL ; sens. 44%, esp. 96%, $p=0,048$) e da eotax (valor de corte: 43 pg/mL ; sens. 44%, esp. 94%, $p=0,026$) mostraram-se significativamente mais elevados nos pacientes que faleceram nos primeiros 28 dias de seguimento em relação aos que sobreviveram. A necessidade de troca de terapia antimicrobiana nos primeiros três dias associou-se significativamente a valores mais elevados de IL-8 (valor de corte 217,9 pg/mL ; sens 72%, esp 80%, $p=0,047$), sTNFR II (valor de corte 3.992 pg/mL ; sens. 72%, esp. 88%, $p=0,036$) e MCP-1 (valor de corte 1.522 pg/mL ; sens. 72%, esp. 84%, $p=0,008$) dosados no terceiro dia após o início da febre. Nenhum marcador inflamatório foi capaz de identificar pacientes que evoluíram com bacteremia ou que mantiveram febre três dias após início da terapia antimicrobiana. Conclusão: PCT, IL-8, sTNFR II, MCP-1 e eotax parecem ser marcadores úteis para se avaliar o risco de óbito em pacientes NF e a necessidade de troca de terapia antimicrobiana em 72 horas. IP10, MIP1- α , sTNFR I, $TNF\alpha$ não mostraram benefícios na sua utilização para nenhum dos desfechos avaliados.

Palavras-chave: Neutropenia febril, marcadores inflamatórios, evolução clínica, óbito e prognóstico.

ABSTRACT

Fever in neutropenic patients represents a clinical challenge. While this condition carries a high risk of morbidity and mortality, the heterogeneity of patient's evolution justifies a customized approach. Routinely used scores for risk stratification are based solely on clinical parameters. This study aimed to test the association of plasmatic levels of different inflammatory markers with some clinical endpoints in patients with FN, as following: 1) 28-day mortality; 2) early adjustment on antibiotic therapy; 3) persisting fever within three days of antibiotic therapy and; 4) bacteremia. The study was conducted at the University Hospital of the Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG). All adult patients with febrile neutropenia admitted to the Hematology Service from September 2008 to March 2009 were evaluated for eligibility. Thirty seven episodes of febrile neutropenia occurring in 27 patients were included in the final analysis. Blood samples were taken at inclusion (D0), as well as at the first day (D1), third day (D3) and seventh day (D7) after the onset of fever. Nine different inflammatory markers were measured: interleukin 8 (IL-8), protein induced 10 (IP-10), tumor necrosis factor alpha (TNF α) and its two soluble receptors, type I and type II (sTNFR I and sTNFR II), monocyte chemotactic protein (MCP-1), macrophage inflammatory protein 1 (MIP-1 α), procalcitonin (PCT) and eotaxin (Eotax). Median age was 36 years (range; 19 to 64 years). Most frequent diagnoses were acute myeloid leukemia (37%), and non-Hodgkin's lymphoma (24%). PCT measured on D0 (cutoff value 2.27 μ g / L; sens 66.7%, esp 100%; p = 0.03), sTNFR II measured on D1 (cut value: 3,740 pg / ml; sens 88%, esp. 54%; p = 0.05), Delta D3-D1 of IL-8 (cutoff +320 pg / ml; sens 44%, esp 96%; p = 0.048) and delta D3-1 of eotax (cutoff: 43 pg / ml; sens 44%, esp 94%; p = 0.026) were significantly higher in patients who died within 28 days of follow-up as compared to their surviving counterparts. Early adjustment on antimicrobial treatment (within the first three days) was associated with higher levels of IL-8 (cutoff value 217.9 pg / ml, 72% sens, esp 80%; P = 0.047), sTNFR II (cutoff 3,992 pg / ml; sens 72%, esp 88% esp; p = 0.036) and MCP-1 (cutoff 1,522 pg / ml; sens 72%, esp 84%; p = 0.008) measured three days after fever onset. No inflammatory marker was associated with bacterial blood stream infection. Conclusion: PCT, IL-8, sTNFR II, MCP-1 and eotax seems to be useful markers to assess the risk of death in febrile neutropenic patients and the need of early adjustment on antimicrobial treatment. IP10, MIP1- α , sTNFR I, TNF α showed no association with any endpoint evaluated.

Keys words: Febrile neutropenia, inflammatory markers, clinical evolution, death, prognostic

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AP	Anemia aplásica
As	Astrócito
Bs	Basófilo
CLS	Células
CSA	Ciclosporina
CTP	Célula-tronco periférica
D0	Dia da inclusão do paciente no estudo
D1	Primeiro dia após o início da febre
D3	Terceiro dia após o início da febre
D7	Sétimo dia após o início da febre
DC	Célula dendrítica
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid/ ácido etilendiamino tetra-acético</i>
ELFA	<i>Enzyme-linked fluorescent assay</i>
ELISA	<i>Enzyme linked immunoassay</i>
En	Endotelial
Eo	Eosinófilo
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
Eotax	Eotaxina
Ep	Epitelial
Espec	Especificidade
FDA	<i>Federal Drugs Administration</i>
HC	Hospital das Clínicas
HLA	Antígenos de histocompatibilidade
Hp	Hepatócito
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IF	Interferon
IL	Interleucina
IP	Proteína induzida

LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia linfocítica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
LNH	Linfoma não-Hodgkin
M	Monócito
MM	Mieloma múltiplo
MASCC	<i>Multinacional Association for Supportive Care in Cancer</i>
MCP	Proteína quimiotáxica de monócitos
MIP	Proteína inflamatória de macrófago
MMF	Micofenolato mofetil
MO	Medula óssea
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> multirresistente
Ms	Mastócito
MTX	Metrotexate
MΦ	Macrófago
N	Neutrófilo
NaCl	Cloreto de Sódio
NF	Neutropênico febril
NK	<i>Natural killer</i>
Nn	Neurônio
P	Plaqueta
PCR	Proteína C reativa
PCT	Procalcitonina
pH	Potencial de Hidrogênio
Rantes	<i>Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted</i>
RBC	Eritrócito
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RPM	Rotação por minuto
Sens	Sensibilidade
SMD	Síndrome mielodisplásica
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
sTNFR	Receptor solúvel do fator de necrose tumoral
T	Linfócito T

TMO	Transplante de medula óssea
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TNFR	Receptor de fator de necrose tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1. Manejo inicial do tratamento antimicrobiano em pacientes neutropênicos febris, baseado na estratificação em alto e baixo risco, pelos critérios de MASCC.....	28
FIGURA 2. Cinética de diferentes marcadores inflamatórios após exposição a toxinas.....	37
FIGURA 3. Fluxograma demonstrando a execução do projeto de avaliação clínico-laboratorial dos pacientes.....	46

Gráficos

GRÁFICO 1. Curva ROC: mortalidade 28 dias <i>versus</i> sTNFRII D1, delta eotaxina D1-3, delta IL-8 D1-3.....	62
GRÁFICO 2. Evolução dos valores (medianas) de IL-8 entre os dias 1 e 3 após o início da febre, comparativa entre pacientes que faleceram e que sobreviveram à neutropenia febril (n=35).....	63
GRÁFICO 3. Curva ROC: necessidade da troca de terapia antimicrobiana nos três primeiros dias <i>versus</i> sTNFRII D3, IL-8 D3 e MCP D3.....	64

Quadros

QUADRO 1. Modelo MASCC para classificação de pacientes neutropênicos febris de acordo com o risco de complicações.....	25
QUADRO 2. Patógenos comumente isolados em hemoculturas de pacientes neutropênicos febris.....	27
QUADRO 3. Receptores humanos de quimiocinas descritos até 1999 e seus ligantes.....	33
QUADRO 4. Principais estudos de associação de citocinas com desfechos clínicos em pacientes neutropênicos febris.....	38
QUADRO 5. Comparação de vários marcadores inflamatórias no uso clínico: descrição das principais vantagens e desvantagens de suas utilizações.....	42
QUADRO 6. Patógenos isolados em hemoculturas de 13 episódios de neutropenia febril dos 37 internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009.....	59

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Comparação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e classificação incorreta entre a estratificação de MASCC e Talcott para escore de baixo risco.....	25
TABELA 2. Principais razões para a não-inclusão de pacientes neutropênicos internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009.....	54
TABELA .3 Principais dados epidemiológicos observados em 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009.....	56
TABELA 4. Febre, sinais e sintomas clínicos de infecção, resultados de culturas e ocorrência de óbito, observados em 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009.....	58
TABELA 5. Principais esquemas iniciais de terapia antimicrobiana utilizados no tratamento de 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009.....	59
TABELA 6. Resultados dos valores dos marcadores inflamatórios dosados em 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009: valores do dia, primeiro, terceiro e sétimo dias após a febre.....	60
TABELA 7. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de diferentes marcadores inflamatórios para avaliação de mortalidade hospitalar até 28 dias, calculados com valores de corte obtidos a partir da curva ROC.....	62
TABELA 8. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de diferentes marcadores inflamatórios para avaliação de troca de antibioticoterapia nos três primeiros dias do início da febre, calculados com valores de corte obtidos a partir da curva ROC.....	65

TABELA 9. Classificação dos 15 episódios de neutropenia febril submetidos a transplante de medula óssea quanto ao tipo de transplante, fonte de células, profilaxia doença enxerto contra hospedeiro e HLA.....	90
TABELA 10. Mediana, mínimo e máximo de sTNFRII (D1), PCT (D0), Δ IL-8, (D1-D3), Δ Eotax (D1-D3) em 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009. Comparação de pacientes que faleceram e sobreviveram após observação por até 28 dias.....	91
TABELA 11. Mediana, mínimo e máximo de de sTNFRII (D3), MIP-1 (D3), e IL-8 em 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009: comparação da necessidade de troca de terapia antimicrobiana nos primeiros três dias de tratamento.....	91

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	19
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1 Neutropenia e febre: conceitos gerais.....	20
2.1.1 Fisiopatologia da febre.....	20
2.1.2 Mecanismos da febre.....	21
2.2 Avaliação do paciente neutropênico febril.....	22
2.2.1 Culturas.....	22
2.2.2 Exames complementares.....	23
2.3 Estratificação de risco.....	23
2.4 Infecções em pacientes neutropênicos febris.....	26
2.4.1 Patógenos.....	26
2.5 Tratamento.....	27
2.5.1 Duração da terapia antimicrobiana.....	30
2.5.1.1 Paciente afebril com três a cinco dias de tratamento.....	30
2.5.1.2 Paciente febril com três a cinco dias de tratamento.....	30
2.6 Uso de fatores estimuladores de colônia.....	31
2.7 Marcadores inflamatórios.....	31
2.7.1 Introdução.....	31
2.7.2 Quimiocinas.....	32
2.7.2.1 Interleucina-8 (IL-8).....	34
2.7.2.2 Proteína induzida 10 (IP-10).....	34
2.7.2.3 Proteína quimiotática de monócito (MCP-1).....	35
2.7.2.4 Proteína inflamatória de macrófago (MIP-1 α).....	35
2.7.2.5 Eotaxina.....	35
2.7.3 Procalcitonina.....	36
2.7.4 Fator de necrose tumoral (TNF).....	36
2.8 Marcadores inflamatórios e <i>sepsis</i>	37
2.9 Marcadores inflamatórios na neutropenia febril.....	38

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

2.9.1 Associação entre marcadores inflamatórios e infecção: estudos negativos.....	39
2.9.2 Associação entre marcadores inflamatórios e infecção: estudos positivos.....	40
2.9.3 Marcadores inflamatórios e transplante de medula óssea.....	40
2.9.4 Marcadores inflamatórios e diminuição dos custos.....	41
2.9.5 Marcadores inflamatórios e neutropenia febril: conclusão.....	41
3 JUSTIFICATIVA.....	43
4 OBJETIVOS.....	44
4.1 Objetivo geral.....	44
4.2 Objetivos específicos.....	44
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	45
5.1 Desenho do estudo.....	45
5.1.1 Local do estudo e seleção dos participantes.....	45
5.1.2 Coleta de dados e seguimentos dos pacientes.....	45
5.1.3 Desfechos do estudo.....	47
5.1.4 Variáveis coletadas no estudo.....	47
5.2 Pacientes.....	48
5.2.1 Critérios de inclusão.....	48
5.2.2 Critérios de exclusão.....	48
5.2.3 Amostras biológicas e marcadores inflamatórios.....	49
5.3 Considerações éticas.....	51
5.4 Normas de redação e estilo.....	51
5.4.1 Pesquisa normalização bibliográfica.....	52
5.5 Estatística.....	52
5.5.1 Cálculo do tamanho da amostra.....	52
5.5.2 Análise estatística.....	52
6 RESULTADOS.....	54
6.1 Análise descritiva e exploratória dos dados.....	54
6.1.1 Análise geral.....	54
6.1.2 Febre, infecção e terapia antimicrobiana.....	57

6.1.3 Bacteremia.....	59
6.2 Marcadores inflamatórios.....	60
6.2.1 Marcadores inflamatórios e óbitos ocorridos até 28 dias de seguimento.....	61
6.2.2 Marcadores inflamatórios e bacteremia.....	63
6.2.3 Marcadores infamatórios e troca de terapia antimicrobiana nos primeiros três dias.....	64
7 DISCUSSÃO.....	68
8 CONCLUSÕES.....	73
REFERÊNCIAS.....	74
ANEXOS E APÊNDICES.....	82

1 INTRODUÇÃO

A neutropenia é uma complicação comum em pacientes com doenças onco-hematológicas submetidos a tratamento quimioterápico e representa um dos mais importantes fatores de risco para desenvolvimento de processos infecciosos. Infecções secundárias à neutropenia são usualmente graves e potencialmente fatais, sendo o diagnóstico e tratamento precoces relacionados a melhor prognóstico. A morbimortalidade associada à infecção em pacientes neutropênicos febris constitui o maior problema clínico dos pacientes onco-hematológicos em tratamento quimioterápico (BODEY *et al.*, 1966; PIZZO, 1999).

Apesar da potencial gravidade de processos infecciosos em pacientes neutropênicos, o diagnóstico de infecção nessa população é bastante difícil. A febre, muitas vezes, é o único sinal sugestivo de infecção (SICKLES *et al.*, 1975). As limitações do exame clínico e laboratorial levam à utilização de tratamento empírico com terapia antimicrobiana de amplo espectro para quase todos os pacientes (HUGHES *et al.*, 2002).

A busca de estratificação de risco de gravidade dos pacientes neutropênicos que evoluem com febre vem sendo descrita na literatura desde o início da década de 80. Em geral, os modelos de predição de complicações utilizados na prática clínica levam em consideração a doença de base, os sinais e sintomas clínicos indicadores de gravidade, as comorbidades e a origem do paciente (ambulatorial ou internado) (KLASTERSKY *et al.*, 2000; TALCOTT *et al.*, 1992).

Mais recentemente, alguns estudos têm avaliado a utilidade de diversos marcadores inflamatórios, citocinas e quimiocinas para a predição da ocorrência de complicações clínicas (*e.g.*, desenvolvimento de bacteremia) e de morte em pacientes neutropênicos febris (BUYUKBERBER *et al.*, 2009; De BONT *et al.*, 2000; MASSARO *et al.*, 2007).

O presente trabalho teve como objetivo geral avaliar a associação entre diferentes marcadores inflamatórios, alguns deles não testados anteriormente nesse contexto, com a evolução clínica de pacientes neutropênicos febris internados no HC-UFMG.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Neutropenia e febre: conceitos gerais

A neutropenia representa complicação comum observada nos pacientes onco-hematológicos, seja resultante da própria doença de base ou do seu tratamento, constituindo o principal fator de risco para infecção nesses pacientes (BANACLOCHE; WALSH, 2008).

Define-se neutropenia (para caracterização de neutropenia febril) a contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 500 cls/mm^3 ou abaixo de 1.000 cls/mm^3 , com tendência à queda nas próximas horas ou dias (HUGHES *et al.*, 2002).

A neutropenia pode, ainda, ser classificada de acordo com a contagem de neutrófilos, devido ao risco de infecção ser inversamente proporcional aos seus valores. Pacientes com valores de neutrófilos $< 100 \text{ cls/mm}^3$ apresentam elevado risco de desenvolvimento de infecções, quando comparados a valores entre 100 e 500 cls/mm^3 , que, por sua vez, apresenta mais risco do que valores entre 500 e 1000 cls/mm^3 (BODEY *et al.*, 1966).

A febre, também para caracterização de neutropenia febril, é definida como a ocorrência de um pico de temperatura oral $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ou $\geq 38^\circ\text{C}$ por pelo menos 1 hora ou em duas medidas no intervalo de 12 horas (HUGHES *et al.*, 2002). A temperatura axilar representa o método mais empregado em nosso meio, utilizando-se como critério de febre temperatura axilar $\geq 38^\circ\text{C}$ ou $\geq 37,8^\circ\text{C}$ por pelo menos 1 hora (ou em duas medidas consecutivas) ou, ainda, uma medida única superior a $38,3^\circ\text{C}$ (HUGHES *et al.*, 1997, LAMBERTUCCI; RAYES, 1999).

2.1.1 Fisiopatologia da febre

A febre é definida como a elevação da temperatura corporal central acima do nível normalmente mantido pelo indivíduo. A temperatura corporal normal varia conforme o local da medição e hora do dia. Em circunstâncias normais, é

rigorosamente regulada, com variações circadianas que não ultrapassam $0,6^{\circ}\text{C}$ (BEUTLER, 2001).

A temperatura oral normal varia de 36°C a $37,8^{\circ}\text{C}$. A temperatura axilar varia entre $36,6^{\circ}\text{C}$ e $37,2^{\circ}\text{C}$. Diversos mecanismos termorreguladores garantem a manutenção dessa temperatura (LAMBERTUCCI; RAYES, 1999).

A manutenção da temperatura corporal normal depende do termostato localizado no hipotálamo, sensível a variações da temperatura corporal e da superfície cutânea. Existem receptores térmicos tanto nas vísceras quanto na pele que informam ao centro termorregulador hipotalâmico as variações existentes. O termostato atua tanto na produção de calor quanto nos mecanismos de sua perda (LAMBERTUCCI; RAYES, 1991).

A termogênese é a principal forma de geração de calor no corpo humano (calor gerado por tecidos vivos), porém parte do calor é absorvida passivamente do ambiente. Por outro lado, a energia é inevitavelmente perdida para o meio ambiente, seja por meio de transferência direta de calor ou evaporação de água (BEUTLER, 2001).

2.1.2 Mecanismos da febre

A febre é um mecanismo adaptativo de benefício para o organismo, estimulando o sistema imune, com conseqüente aumento da migração de neutrófilos e mais produção de citocinas. As vias neurais responsáveis pela termorregulação originam-se, como dito anteriormente, no hipotálamo. Alterações na temperatura sanguínea desencadeiam uma descarga autonômica. A elevação da temperatura corporal resulta em termogênese por tremores e vasoconstrição da derme (estímulo simpático), enquanto que os mecanismos de resfriamento envolvem a combinação das vias simpáticas e parasimpáticas (ROTHWELL, 1994).

A desregulação hipotalâmica e a febre são desencadeadas por células do sistema imune. Em resposta a estímulos invasivos (pirógenos exógenos) ou certos agentes químicos, o organismo reage produzindo proteínas ou pirógenos endógenos. Essas proteínas, também chamadas de citocinas, são produzidas principalmente por macrófagos e linfócitos T, podendo-se citar, entre outras:

interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF), interferon (IF) e interleucina 8 (IL-8) (DINARELLO, 2001; LAMBERTUCCI; RAYES, 1999; ROTHWELL, 1994). No hipotálamo, essas citocinas agem induzindo a produção de prostaglandinas, que regulam o termostato levando à febre. Sinais e sintomas associados à febre, como sonolência, anorexia, mialgia, artralgia, leucocitose, entre outros, também são mediados por citocinas (VOLTARELLI, 1994).

As proteínas de fase aguda também são liberadas mediante ação das citocinas. São produzidas no fígado em situações como infecções, neoplasias, infarto agudo do miocárdio, traumas, entre outras. As principais proteínas de fase aguda são: proteína C reativa (PCR), fator VIII, componentes do complemento, plasminogênio, haptoglobina, ferritina, proteína amiloide A, ceruloplasmina, fibrinogênio e protrombina (LAMBERTUCCI; RAYES, 1999).

2.2 Avaliação do paciente neutropênico febril

A febre é o principal, e muitas vezes o único, sinal de infecção em pacientes neutropênicos. Os demais sinais e sintomas inflamatórios podem ser mínimos ou até mesmo ausentes nessa população, dificultando a identificação do processo infeccioso e o seu tratamento (LINK *et al.*, 2003; SICKLES *et al.*, 1975).

Dessa forma, a abordagem dos pacientes neutropênicos febris requer que a história clínica e o exame físico sejam realizados de forma minuciosa, incluindo avaliação da pele e partes moles, orofaringe, região perianal, sistema respiratório, abdome e sítios eventuais cirúrgicos (BANACLOCHE; WALSH, 2008; HUGHES *et al.*, 2002; SEGAL; CASPER, 2009). Pacientes portadores de acesso venoso central devem ter o sítio de punção avaliado diariamente devido ao risco de infecção relacionada ao cateter.

2.2.1 Culturas

Todo paciente neutropênico febril deve ser submetido à coleta de sangue para cultura de bactérias (MARTI *et al.*, 2009). Na presença de cateter venoso

central, deve-se colher material de refluído do cateter juntamente com amostra de sangue periférico (MERMEL *et al.*, 2001). A realização rotineira de cultura de secreção de cavidade nasal, retal e de orofaringe (culturas de vigilância) não é recomendada. A urocultura deve ser realizada em caso de alterações no exame, de elementos anormais e sedimentoscopia da urina, nos pacientes portadores de cateter vesical de demora e naqueles com sinais e sintomas sugestivos de infecção do trato urinário (HUGHES *et al.*, 2002; SEGAL; CASPER, 2009).

2.2.2 Exames complementares

O hemograma completo, função renal (ureia, creatinina) e transaminases devem ser realizados rotineiramente em toda avaliação do paciente neutropênico febril. Os exames devem ser repetidos a cada 72 horas, ou mesmo antes, em caso de instabilidade clínica. O controle de função renal e eletrólitos devem ser ainda mais rigoroso em pacientes em uso de drogas nefrotóxicas como a anfotericina B (HUGHES *et al.*, 2002; MARTI *et al.*, 2009).

A avaliação inicial de rotina não inclui punção liquórica, exceto quando há suspeita clínica de infecção do sistema nervoso central.

A radiografia simples de tórax é indicada diante de sintomas respiratórios e de proposta de tratamento ambulatorial (HUGHES *et al.*, 2002; SEGAL; CASPER, 2009). Não está recomendada a realização de outros exames de imagem de rotina, sendo suas indicações definidas caso a caso.

2.3 Estratificação de risco

Pacientes neutropênicos febris compreendem uma população heterogênea com possibilidade variada de complicações clínicas e de óbito. Nos últimos anos, diversos estudos têm tentado identificar marcadores prognósticos nesses pacientes, como exames laboratoriais e/ou sinais e sintomas clínicos, que sejam capazes de estratificar o risco de ocorrência desses desfechos (VISCOLI *et al.*, 1994).

Estudos publicados na década de 90 sugeriam a estratificação dos pacientes em baixo e em alto risco de complicações, visando direcionar o tratamento de acordo com o risco medido durante a avaliação inicial. Apesar dos resultados promissores, a maior parte dos estudos foi realizada em centros pequenos, sem randomização adequada e sem consistência na classificação dos pacientes em baixo e alto risco, reduzindo-se a credibilidade das estratificações propostas (GARDEMBAS-PAIN *et al.*, 1991; MULLEN; BUCHANAN, 1990).

Dois estudos randomizados publicados em 1999 (FREIFELD *et al.*, 1999; KERN *et al.*, 1999) demonstraram, entretanto, a eficácia e a segurança da estratificação clínica dos pacientes com baixo risco de complicação e a possibilidade do uso de antibioticoterapia oral, ainda que todos os avaliados tenham sido tratados em regime hospitalar.

Talcott *et al.* desenvolveram, em 1988, um modelo de estratificação de risco capaz de prever com eficácia e segurança um grupo de pacientes neutropênicos febris com baixo risco de complicações (TALCOTT *et al.*, 1988). Esse modelo foi validado em 1992 (TALCOTTI *et al.*, 1992). Os pacientes eram classificados em quatro subgrupos, sendo considerados de baixo risco para complicações aqueles sem comorbidades, com doença oncológica controlada e episódio de febre fora do ambiente hospitalar. Esse subgrupo de pacientes apresentava risco para complicações abaixo de 5%.

Em 2000, a *Multinacional Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) desenvolveu uma nova estratificação de risco para pacientes neutropênicos febris. Em estudo multicêntrico, prospectivo e observacional, criou-se e validou-se um sistema de pontuação para classificar os pacientes em baixo e alto risco de complicações. Considerou-se baixo risco a pontuação igual ou superior a 21, com sensibilidade de 71%, especificidade de 68%, valor preditivo positivo de 91% e valor preditivo negativo de 36% (KLASTERSKY *et al.*, 2000). O quadro 1 mostra o modelo MASCC para classificação de pacientes neutropênicos febris de acordo com o risco de complicações.

QUADRO 1

Modelo MASCC para classificação de pacientes neutropênicos febris
de acordo com o risco de complicações

Características	Pontos
Sintomas relacionados à doença de base: ausentes ou discretos	5
Ausência de hipotensão	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica prévia em caso de neoplasia hematológica	4
Ausência de desidratação	3
Sintomas relacionados à doença de base: moderados	3
Paciente ambulatorial	3
Idade < 60 anos	2

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

O escore proposto pelo MASCC foi comparado ao de Talcott. O modelo de Talcott apresentou maior valor preditivo positivo (93%) para identificação de pacientes com baixo risco, mas com baixa sensibilidade (30%) e estratificação incorreta em 59% dos casos. Dos pacientes classificados como de baixo risco por Talcott, 1% morreu (KLASTERSKY *et al.*, 2000).

TABELA 1

Comparação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e classificação incorreta entre a estratificação de MASCC e Talcott para escore de baixo risco

ESCORE BAIXO RISCO	SENS.	ESPEC.	VVP	VPN	CLAS. INCORRETA
MASCC	71%	68%	91%	36%	30%
Talcott	30%	90%	93%	23%	59%

Sens. Sensibilidade, Espec. Especificidade, VVP valor preditivo positivo, VPN valor preditivo negativo

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

Vale ressaltar que nenhuma das classificações citadas (KLASTERSKY *et al.*, 2000; TALCOTT *et al.*, 1992) para estratificar pacientes neutropênicos febris utilizam a duração da neutropenia e os níveis de neutrófilos como fator de risco, ainda que esses achados sabidamente determinem mais possibilidade de complicações (BODEY *et al.*, 1966; DALE *et al.*, 1979). Além disso, a falta de um marcador sorológico que independa da avaliação subjetiva do examinador torna esses modelos passíveis de erros inerentes à avaliação clínica.

2.4 Infecções em pacientes neutropênicos febris

As infecções em pacientes neutropênicos febris são classificadas conforme sua apresentação clínica e microbiológica. Classifica-se como infecção clínica quando há quadro clínico ou radiológico sugestivo de infecção, porém, sem o isolamento de germe infeccioso. Infecção microbiológica é verificada quando do isolamento de agente infeccioso, independentemente de sinais e sintomas clínicos. Já infecção oculta é aquela na qual, a despeito de evolução clínica compatível com alguma complicação infecciosa, não há evidência do foco infeccioso e não há isolamento de germes patogênicos nas amostras biológicas coletadas (LINK, 2003).

2.4.1 Patógenos

Um processo infeccioso é identificado em cerca de 30% dos episódios de neutropenia febril (PIZZO, 1993). O percentual de 20% dos pacientes com contagem de neutrófilos abaixo de 100 c/s/mm^3 apresenta bacteremia (HUGHES *et al.*, 2002; SCHIMPF, 1986).

Cerca de 80% dos patógenos identificados em processos infecciosos são de origem endógena (ROBBINS, 2009; SCHIMPF *et al.*, 1972). O QUADRO 2 mostra os principais patógenos isolados em pacientes neutropênicos febris. Bactérias gram-positivo representam cerca de 60 a 70% dos germes isolados em pacientes neutropênicos febris (ROBBINS, 2009).

QUADRO 2
 Patógenos comumente isolados em hemoculturas
 de pacientes neutropênicos febris

PATÓGENOS COMUMENTE ENVOLVIDOS		
Gram- negativo	Gram- positivo	Outros
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus coag.-neg.</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>Klebsiella sp</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Anaeróbios</i>
<i>Pseudomonas sp</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Aspergillus sp</i>
<i>Enterobacter sp</i>	<i>Corynebacterium (JK) sp</i>	<i>Candida albicans</i>
	<i>Estreptococos</i>	<i>Candida sp</i>
		<i>Micobactérias</i>

2.5 Tratamento

O tratamento antimicrobiano deve ser instituído tão logo se faça o diagnóstico de neutropenia febril, devido ao risco de progressão rápida do processo infeccioso. Estudos antigos mostravam taxa de até 70% de mortalidade quando ocorria atraso de início de terapia antimicrobiana (SCHIMPF *et al.*, 1971; WADE, 1993)

A definição da antibioticoterapia deve basear-se inicialmente na estratificação de risco do paciente, com definição da necessidade ou não de internação para tratamento, e na administração de antibiótico venoso ou oral. A FIG. 1 esquematiza o manejo inicial do paciente neutropênico febril (HUGHES *et al.*, 2002).

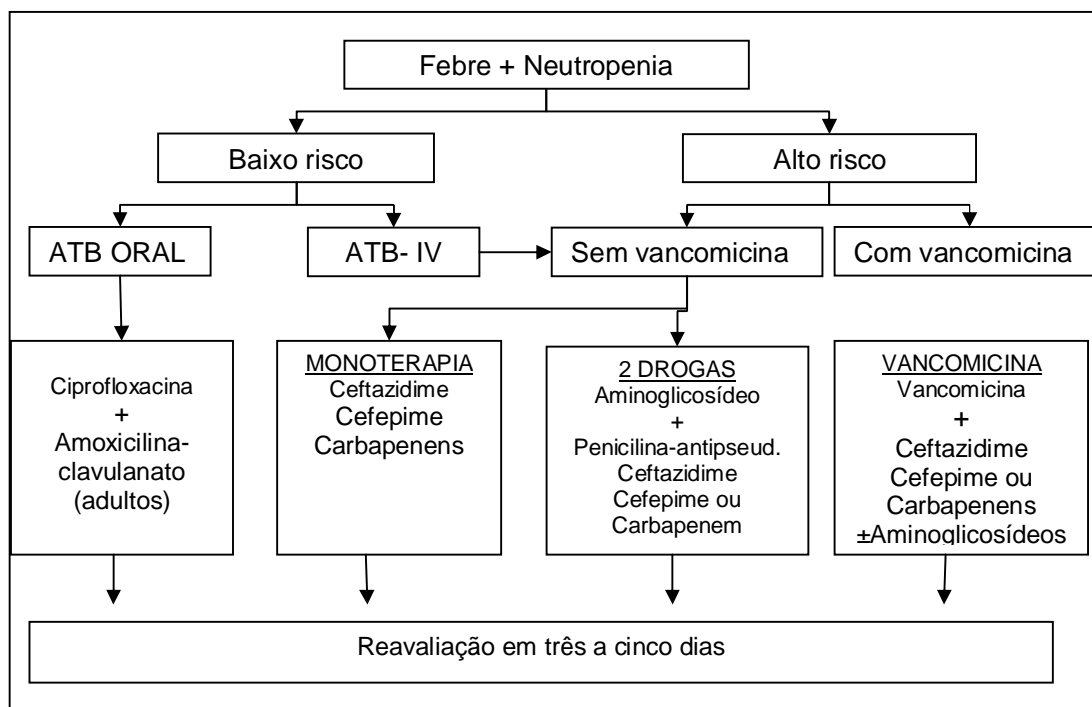


FIGURA 1 - Manejo inicial do tratamento antimicrobiano em pacientes neutropênicos febris, baseado na estratificação em alto e baixo risco, pelos critérios de MASCC.

Fonte: adaptado de Hughes *et al.* (2002).

Vários estudos têm sugerido não haver diferença no tratamento antimicrobiano com monoterapia e terapia combinada no manejo inicial do paciente neutropênico febril (AKOVA *et al.*, 1999; Del FAVERO *et al.*, 2001; PIZZO *et al.*, 1986). Cefalosporina de terceira geração com atividade antipseudomonas, cefalosporina de quarta geração ou carbapenêmicos podem ser usados como opção segura de monoterapia (FELD *et al.*, 2000; RAAD *et al.*, 2003; RAMPHAL, 1999).

Uma metanálise de ensaios randomizados publicada em 2007 sugeriu que o cefepime utilizado como monoterapia no tratamento inicial dos pacientes neutropênicos febris aumentou a mortalidade por diversas causas, sem aumento da mortalidade por causa específica (infecção) (YAHAV *et al.*, 2007). Outra metanálise recente realizada pela *Federal Drugs Administration* (FDA) não referiu

aumento na mortalidade dos pacientes que utilizaram cefepime. O FDA considera hoje o cefepime uma opção segura no tratamento inicial dos pacientes neutropênicos febris (FDA, 2009).

O tratamento combinado mais comumente utilizado consiste na associação de aminoglicosídeo com carbapenem, carboxipenicilina com atividade antipseudomonas ou, ainda, cefalosporina com atividade antipseudomonas. A principal vantagem do tratamento combinado é que há mais possibilidade de eficácia contra bactérias eventualmente resistentes a um dos antibióticos empregados (SEPKOWITZ *et al.*, 1994) e, menos provavelmente, o efeito sinérgico das duas drogas sobre bacilos gram-negativo (KLASTERSKY *et al.*, 1972). Como desvantagem, pode-se citar a ototoxicidade e a nefrotoxicidade induzidas pelo tratamento, sobretudo nos esquemas que incluem aminoglicosídeos (SEGAL; CASPER, 2009).

Não se preconiza o uso rotineiro de vancomicina em todos os pacientes com neutropenia febril. Estudo randomizado realizado pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) avaliou o uso empírico da vancomicina no tratamento inicial dos pacientes neutropênicos febris, mostrando defervescência mais precoce, porém sem diminuição da mortalidade (EORTC, 1991). A adição inicial de vancomicina deve ser reservada para pacientes com infecção clinicamente aparente e relacionada a cateter, com instabilidade hemodinâmica inicial, com cultura positiva para germes gram-positivo (antes da identificação do agente e do antibiograma) e para pacientes sabidamente colonizados por *Staphylococcus aureus* multirresistente (MRSA). A administração de vancomicina deve ser mantida por dois a três dias, devendo ser suspensa após esse prazo se as culturas revelarem-se negativas (HUGHES *et al.*, 2002; MARTI *et al.*, 2009).

Os pacientes devem ser monitorados minuciosamente, avaliando-se a resposta ao tratamento, aparecimento de infecção secundária, efeitos colaterais e surgimento de microorganismos multirresistentes. Adição de outros antibióticos pode ser necessária durante o curso clínico.

2.5.1 Duração da terapia antimicrobiana

Os fatores mais importantes para suspensão da terapia antimicrobiana no tratamento do paciente neutropênico febril são a recuperação medular (contagem de neutrófilos $> 500 \text{ cls/mm}^3$), a resolução da febre e suas condições clínicas (SEGAL; CASPER, 2009).

2.5.1.1 Paciente afebril com três a cinco dias de tratamento

Pacientes afebris após três a cinco dias de antibioticoterapia devem ter seu tratamento guiado pelo isolamento do germe em culturas, pela recuperação medular e pela estratificação de risco para complicações. Pacientes com culturas negativas, contagem de neutrófilos $>500 \text{ cls/mm}^3$ e baixo risco de complicações podem receber alta hospitalar. A antibioticoterapia pode ser interrompida, desde que não haja evidência de foco infeccioso (HUGHES *et al.*, 2002). Pacientes afebris, porém com contagem de neutrófilos $<500 \text{ cls/mm}^3$, devem ter seu tratamento antimicrobiano escalonado para via oral (ciprofloxacina e amoxicilina-clavulanato) por pelo menos sete dias e, nesses casos, não é necessário aguardar a recuperação dos neutrófilos para interromper o tratamento (KERN *et al.*, 1999). Pacientes com alto risco de complicações devem ter o tratamento mantido com antibioticoterapia venosa até a recuperação medular, sendo reservadas mudanças no regime antimicrobiano apenas em casos de piora clínica ou devido a razões microbiológicas.

2.5.1.2 Paciente febril com três a cinco dias de tratamento

Pacientes com persistência de febre após três a cinco dias de tratamento devem ser submetidos à reavaliação criteriosa, incluindo exame físico detalhado, radiografia de tórax, novas culturas na suspeita clínica de sítio específico de infecção (cateteres, sistema urinário, etc.) e outros exames de imagem, conforme a necessidade. Pacientes hemodinamicamente estáveis podem ter seu tratamento mantido. Em casos de piora clínica ou instabilidade hemodinâmica, o tratamento deve ser modificado ou deve-se acrescentar vancomicina ao esquema

inicial. A adição de terapia antifúngica é recomendada em casos de febre persistente e neutropenia por mais de cinco ou sete dias (HUGHES *et al.*, 2002).

2.6 Uso de fatores estimuladores de colônia

Fatores estimuladores de colônia têm sido avaliados no tratamento de neutropênicos febris em associação com os antibióticos. Vários estudos randomizados avaliaram sua utilização no manejo inicial desses pacientes (ANAISSIE *et al.*, 1996; RAVAUD *et al.*, 1998). A associação de fator estimulador de colônia à terapia antimicrobiana diminuiu o tempo de internação, sem benefício na morbimortalidade e no custo do tratamento (CLARK *et al.*, 2005). O *guideline* de recomendação da *American Society of Clinical Oncology*, publicado em 2006, não recomenda o uso rotineiro de fator estimulador de colônia no tratamento de pacientes neutropênicos febris. Seu uso encontra-se indicado para aqueles com neutropenia grave ($<100 \text{ cl}/\text{mm}^3$), tempo prolongado de neutropenia (>10 dias), critérios clínicos de sepse, infecção fúngica invasiva ou idade superior a 65 anos (SMITH *et al.*, 2006).

2.7 Marcadores inflamatórios

2.7.1 Introdução

Como discutido anteriormente, sintomas e sinais de infecção podem ser mínimos ou até mesmo ausentes em pacientes com neutropenia. O uso de marcadores inflamatórios capazes de prever infecção bacteriana vem sendo avaliado nesse grupo de pacientes, na tentativa de identificar precocemente a infecção, de estratificar o risco de os pacientes desenvolverem complicações clínicas graves e de programar terapêuticas adequadas. Tais marcadores devem idealmente refletir a gravidade da infecção e serem capazes de distinguir pacientes de alto e baixo risco de desenvolvimento de complicações clínicas, além de serem liberados e regulados, independentemente da contagem de neutrófilos e da doença onco-hematológica de base.

2.7.2 Quimiocinas

As quimiocinas constituem uma superfamília de citocinas pró-inflamatórias envolvidas em uma variedade de respostas imunes, agindo primariamente como ativadores de leucócitos e como quimiotáxicos. Apresentam atividade em processos alérgicos, doenças infecciosas, doenças autoimunes, angiogênese, inflamação, crescimento tumoral e desenvolvimento hematopoiético (BAGGIOLINI; DAHINDEN, 1994). São classificadas em quatro classes de subfamílias, com base na estrutura do resíduo cisteína de sua proteína madura. Essas famílias são: ALPHA (CXC), BETA (CC), DELTA (CX₃C) e GAMMA (C), com o X indicando o aminoácido e o C indicando a cisteína (ROSSI; ZLOTNIK, 2000; SCHALL; BACON, 1994).

Quimiocinas da subfamília CXC apresentam quimiotaxia para neutrófilos e linfócitos, podendo-se citar a interleucina 8 (IL-8) e a proteína ativada 10 (proteína induzida - IP-10) como parte dessa família. Quimiocinas da subfamília CC apresentam quimiotaxia para monócitos, linfócitos T, linfócitos B, células dendríticas, células *natural killers* (NK), eosinófilos, macrófagos e basófilos. Eotaxina (eotax), proteína inflamatória de macrófagos (MIP) e proteína quimiotáxica de monócitos (MCP) são exemplos de quimiocinas da subfamília CC. Já as da subfamília C apresentam quimiotaxia apenas para linfócitos e as CX₃C adesão para células T e monócitos (BAGGIOLINI *et al.*, 1997).

As atividades das quimiocinas são mediadas pela sua ligação a receptores transmembrana na superfície celular. Os receptores são compostos de sete domínios acoplados à proteína G. Até o momento, 18 receptores de quimiocinas foram identificados, sendo que muitos deles se ligam seletivamente a várias quimiocinas diferentes (MURDOCH; FINN, 2000).

QUADRO 3

Receptores humanos de quimiocinas descritos até 1999 e seus ligantes

Receptor	Aminoácidos	Ligante (alta afinidade)	Distribuição celular
XCR1	333	LINFOTACTINA	T,B,NK
CXCR1	350	IL8,GCP2	N,M,T,NK,Bs ,Ms,En
CXCR2	355	IL8,GRO- α ,GRO- β ,GRO- γ ,NAP2, ENA-78,GCP-2	N,M,T,NK,MS,AS,NnMs,En
CXCR3	368	IP-10,Mig,I-TAC	T ativado
CXCR4	352	SDF-1 α ,SDF1- β	Mieloide,T,B,Ep,En,Dc
CXCR5	372	BCA-1	B
CX ₃ CR1	355	FRACTALQUINA	NK,M,T
CCR1	355	RANTES,MIP1- α ,HCC-1,MCP-2, MCP-3,MIP-5,CK β -8	N,M,T,NK,B,Ms,As,Nn
CCR2A	374	MCP-1,MCP-3,MCP-4	M
CCR2B	360	MCP-1,MCP-2,MCP-3,MCP-4	M,T,B,Bs
CCR3	355	Eotaxina, RANTES, MCP-2,3,4, MIP5	Eo,Bs,T
CCR4	360	TARC,MCD	T,P
CCR5	352	RANTES,MIP1- β ,MIP1- α ,MCP-2	T,M,M Φ ,DC
CCR6	374	MIP3- α	T,B,DC
CCR7	378	MIP3- β ,6-C-kine	T,B,DC
CCR8	355	I-309	M,Timo
CCR9	369	TECK	T,Timo
D6	384	MCP-1,MCP-3	Placenta,figado
DARC	338	IL-8, GRO- α ,RANTES, MCP-1, MCP-3,MCP-4, eotaxina	En, RBC, T

N: neutrófilo, M: monócito/macrófago, T: linfocitoT, B: linfocitoB, NK: *natural killer*, Eo: eosinófilo, Bs: basófilo, Ms: mastócito, As: astrócito, Nn: neurônio, P: plaqueta, En: célula endotelial, Ep: célula epitelial, Hp: hepatócito, DC: célula dendrítica, M Φ : macrófago, RBC: eritrócito.

Fonte: Murdoch e Finn (2000).

A secreção de citocinas é evento breve e autolimitado, já que a síntese é iniciada, geralmente, por nova transcrição gênica transitória, de acordo com a necessidade. Elas podem ser mobilizadas rapidamente, quando necessário, pois ficam estocadas em grânulos, possibilitando imediato recrutamento de leucócitos sem a necessidade de nova síntese. Esse armazenamento promove um tipo de

memória após o primeiro contato com o estímulo (RICHARDSON *et al.*, 1995). Em sua maioria, as respostas celulares às citocinas são lentas, ocorrendo num período de horas. A resposta dos leucócitos às citocinas é caracteristicamente transitória e seus receptores são rapidamente dessensibilizados (BAGGIOLINI *et al.*, 1997).

2.7.2.1 Interleucina-8 (IL-8)

A interleucina-8 (IL-8) foi a primeira quimiocina a ser descoberta, há cerca de 20 anos. Faz parte da subfamília CXC e apresenta como uma das suas principais funções a promoção da quimiotaxia de neutrófilos, servindo também como fator ativador de neutrófilos (BAZZONI *et al.*, 1991). Os dois receptores para IL-8 – CXCR1 e CXCR2 – são expressos em neutrófilos, que compartilham 77% de identidade entre seus aminoácidos.

2.7.2.2 Proteína induzida 10 (IP-10)

A proteína induzida 10 (IP-10) é uma quimiocina CXC induzida pelo interferon- γ (IF- γ), o qual está associado a reações cutâneas de hipersensibilidade tardia (SALLUSTO *et al.*, 2000).

O receptor específico para a IP-10 é o CXCR3, o qual, presume-se, esteja seletivamente expresso em linfócitos T ativados. A restrição da expressão e seletividade de um único receptor em células T sugere que a IP-10 esteja envolvida na regulação do recrutamento de linfócitos e na formação de infiltrados linfoides, sem estímulo em granulócitos (LIAO *et al.*, 1995; MURDOCH; FINN, 2000). Seu aumento é observado nas lesões inflamatórias autoimunes, reações de hipersensibilidade tardia, algumas infecções virais e alguns tumores (LUSTER; RAVETCH, 1987).

2.7.2.3 Proteína quimiotóxica de monócito (MCP-1)

A proteína quimiotóxica de monócito (MCP-1) apresenta expressiva importância no recrutamento e ativação de monócitos, linfócitos T e basófilos durante a inflamação aguda. Foi o primeiro membro descrito da subclasse CC, sendo identificadas sequencialmente MCP-2, MCP-3 e MCP-4. Nos basófilos, a MCP-1 é altamente eficaz em estimular a liberação de histamina e leucotrienos. São potentes ativadores e quimioatrativos de linfócitos T. São capazes de estimular a lise de células-alvo pelas células NK provenientes da corrente sanguínea (FERREIRA *et al.*, 2005).

2.7.2.4 Proteína inflamatória de macrófago (MIP-1 α)

A proteína inflamatória de macrófago é uma das quimiocinas da subclasse CC, sendo descrita inicialmente como regulador da hematopoiese e inibidor da proliferação das células-tronco. Apesar da constatação de que ela não é responsável pelas alterações na medula óssea em cobaias, ainda é considerada um potente estimulador da produção e liberação de leucócitos da medula óssea (SHERRY *et al.*, 1988).

2.7.2.5 Eotaxina

A eotaxina pertence à subfamília CC e age seletivamente no recrutamento dos eosinófilos. Os eosinófilos humanos expressam elevado número de receptores CCR3 para a ligação com a eotaxina. A eotaxina, o *Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted* (RANTES) e a MCP-3 reconhecem e se ligam a esse receptor. Ao contrário das outras quimiocinas da subfamília CC, a eotaxina é altamente específica desse receptor. É inativa em neutrófilos e monócitos, os quais não parecem expressar CCR3, mas exercem fraca a moderada atividade quimiotática em IL-2 liberadas pelos linfócitos T. Essa quimiocina atrai exclusivamente eosinófilos e sua expressão é estimulada em modelos animais durante reações inflamatórias alérgicas e em sítios nos quais se

acumulam os eosinófilos no homem. Em altas doses, a eotaxina é quimiotóxica para reduzido número de monócitos, possivelmente pela baixa afinidade dessa célula com o receptor CC (PONATH *et al.*, 1996)

2.7.2.6 Procalcitonina

A procalcitonina (PCT) é um propeptídeo da calcitonina normalmente produzido na glândula tireoide (células C) e em menos quantidade nas células neuroendócrinas dos pulmões. A molécula de PTC possui 116 aminoácidos e tem meia-vida longa, de cerca de 30-35 horas (BLIJLEVENS *et al.*, 2000). Em indivíduos saudáveis, os níveis séricos de PCT são mínimos ou indetectáveis. Em condições inflamatórias, notadamente naquelas associadas a infecções bacterianas, os níveis séricos de PCT mostram-se elevados, ocasionalmente, milhares de vezes acima dos níveis normais (KARZAI *et al.*, 1997). Após a administração de endotoxina, os níveis séricos de PCT elevam-se com 2-3 horas, com pico em 6-8 horas, atingindo um platô em 24 horas (Le MOULLEC *et al.*, 1984).

2.7.3 Fator de necrose tumoral (TNF)

O TNF é sintetizado por macrófagos e outras células em resposta a toxinas bacterianas, processos inflamatórios e outros estímulos invasivos. Foi originalmente identificado em ratos como caquectinas indutoras de anemia, emagrecimento e febre. O TNF representa o principal mediador da resposta do hospedeiro a bactérias gram-negativo, podendo também desempenhar importante papel na resposta a outros organismos infecciosos (WARZOCHA *et al.*, 1995).

O TNF é classificado em TNF α (caquectina) e TNF β (linfotóxina). Existem dois tipos de receptores de TNF (TNFR): receptores tipo I (TNFR-55) e receptores tipo II (TNFR-75). Eles estão presentes em virtualmente todas as membranas celulares, com exceção dos eritrócitos. Apresentam meia-vida curta, entre 6-20 minutos (TRACEY; CERAMI, 1994). O receptor solúvel do TNF é um marcador de inflamação mais precoce que o próprio TNF. Os receptores solúveis do tipo I são

mais facilmente mensuráveis que o $TNF\alpha$ e são reflexo confiável dos níveis de $TNF\alpha$ (Van ZEE *et al.*, 1992).

2.8 Marcadores inflamatórios e sepse

Em pacientes não-neutropênicos, infecções bacterianas levam à liberação de uma cascata de citocinas inflamatórias responsáveis pelos sinais e sintomas de sepse e choque séptico (HOTCHKISS; KARL, 2003).

O aumento dos níveis séricos de citocinas é a primeira resposta orgânica a toxinas exógenas. A ligação de citocinas a receptores específicos promove reações definidas. Citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias podem estar elevadas, dependendo da fase da sepse. $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10 são as principais citocinas associadas à sepse (REINHART *et al.*, 2006).

Os marcadores inflamatórios apresentam meia-vida variável, assim como o tempo de elevação após estímulo bacteriano, o qual varia de minutos a horas. A FIG. 2 mostra a cinética de vários marcadores inflamatórios em voluntário humano após exposição a toxinas.

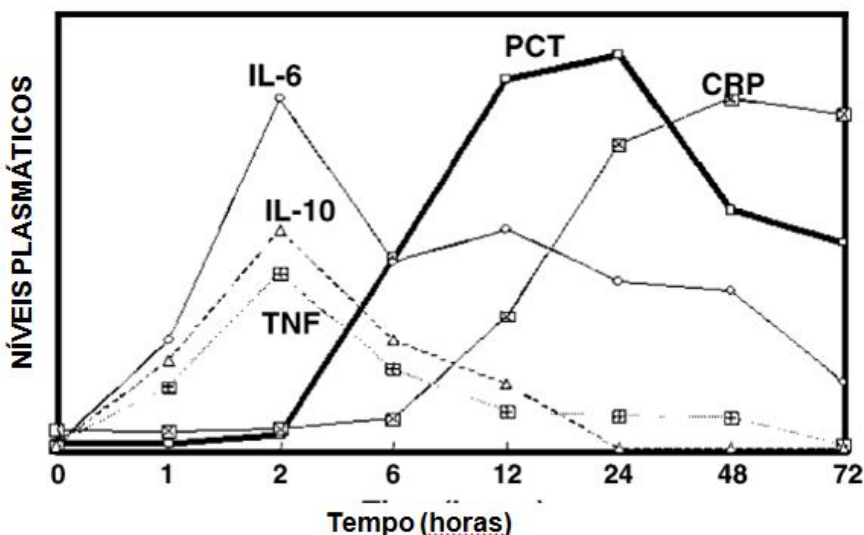


FIGURA 2 - Cinética de diferentes marcadores inflamatórios após exposição a toxinas.

Fonte: adaptado de Reinhart *et al.* (2006).

2.9 Marcadores inflamatórios na neutropenia febril

Vários estudos clínicos têm avaliado a dosagem de marcadores inflamatórios e sua associação com o risco de desenvolvimento de bacteremia e intercorrências clínicas em pacientes neutropênicos febris. O QUADRO 4 resume os principais estudos publicados sobre o tema. A heterogeneidade dos estudos (e.g., estratificação de risco dos pacientes), a variação dos valores de corte determinantes de alto ou baixo risco para complicações e o baixo número de pacientes incluídos nos estudos justificam a acentuada diferença nos resultados encontrados.

QUADRO 4

Principais estudos de associação de citocinas
com desfechos clínicos em pacientes neutropênicos febris

ESTUDO	Número pacientes/ eventos	Citocinas dosadas	Resultados
Buyukberber <i>et al.</i> (2009)	22 pacientes	IL-6,IL-8,sIL-2R,TNF α , IL1- β ,PCR	Sem associação
Martinez-Albarran <i>et al.</i> (2009)	54 pacientes (crianças)	PCT,PCR	PCT,PCR associados à infecção grave
Diepold <i>et al.</i> (2008)	69 pacientes 141 episódios NF	IL-6,IL-8,PCR	IL-6 associado a complicações
El-Maghraby <i>et al.</i> (2007)	76 pacientes 85 episódios NF	PCR, IL-8,MCP-1- α	Todos os marcadores associados a bacteremia e infecções clínicas
Uys <i>et al.</i> (2007)	63 pacientes 78 episódios NF	PCT, PCR, Amiloide sérico A, IL-6,IL-8,IL-10, IL-1 β	Sem associação
Persson <i>et al.</i> (2005)	101 episódios NF	PCT, PCR, IL-6, amiloide serico A	PCT associado a complicações. IL-6 e PCT associados a bom prognóstico
Jimeno <i>et al.</i> (2004)	104 pacientes	PCT	PCT associado à bacteremia
Von Lilienfeld-Toal <i>et al.</i> (2004)	31 pacientes 53 episódios NF	PCR,PCT,IL-6	PCT e IL-6 associados à bacteremia. PCR sem associação
Giamarellou <i>et al.</i> (2004)	158 pacientes	PCT	PCT associado à sepse

Continua QUADRO 4

ESTUDO	Número pacientes/ eventos	Citocinas dosadas	Resultados
Aalto <i>et al.</i> (2004)	92 pacientes	PCR,PCT,IL-6,IL-8,sIL-2R	Sem associação
Kern <i>et al.</i> (2001)	133 episódios NF	IL-8	IL-8 associada a baixo risco de complicações
Blijlevens <i>et al.</i> (2000)	22 pacientes pós-TMO	PCT	Sem associação
De Bont <i>et al.</i> (1999)	53 pacientes 72 episódios NF	IL-6,IL-8,PCR	IL-6, IL-8 associados à bacteremia. PCR sem associação
Engel <i>et al.</i> (1999)	103 episódios NF	PCT, IL-8	Associado à bacteremia

IL-1 interleucina 1, IL-6 interleucina 6, IL-8 interleucina 8, IL-10 interleucina 10, PCT procalcitonina, PCR proteína C reativa, TNF fator de necrose tumoral, MCP proteína quimiotóxica de monócito

2.9.1 Associação entre marcadores inflamatórios e infecção: estudos negativos

Vários autores foram incapazes de associar o aumento dos níveis de marcadores inflamatórios no sangue à ocorrência de bacteremia ou complicações clínicas. Buyukberber *et al.* publicaram, em 2009, um estudo prospectivo com 22 pacientes em tratamento quimioterápico, sendo avaliadas dosagens de diferentes marcadores inflamatórios (IL-6, IL-8, sIL-2R, TNF α , IL1- β , PCR) em quatro momentos clínicos diferentes: antes do início da quimioterapia, durante a neutropenia sem febre, durante a neutropenia febril e na fase de recuperação medular. Não houve diferença estatisticamente significativa na dosagem de nenhum desses marcadores nas diferentes fases de avaliação que fosse capaz de prever pior desfecho clínico, documentação microbiológica ou radiológica de infecção (BUYUKBERBER *et al.*, 2009).

De Bont *et al.* (2000) avaliaram a dosagem de PCT em neutropênicos febris estratificados em dois grupos clínicos diferentes: grupo I – pacientes com hemoculturas negativas e sem sinais e sintomas clínicos de infecção; grupo II – pacientes neutropênicos febris com hemoculturas positivas ou sinais e sintomas de infecção. Não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis séricos de PCT capaz de diferenciar os pacientes nos dois grupos.

Outra pesquisa que também foi incapaz de associar os níveis de marcadores inflamatórios à estratificação de risco dos pacientes foi publicada em

2007. Nela, Uys *et al.* compararam o modelo de estratificação de risco MASCC com dosagens de PCT, PCR, amiloide sérica A, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-1 β . Nenhum marcador inflamatório, quando comparado ao escore de MASCC, foi capaz de estratificar os pacientes quanto ao risco de piora clínica e morte (UYS *et al.*, 2007).

2.9.2 Associação entre marcadores inflamatórios e infecção: estudos positivos

Alguns estudos foram capazes de associar níveis séricos de diferentes marcadores inflamatórios ao desenvolvimento de bacteremia, sepse ou até mesmo a estratificação do paciente com mínimo risco de complicações. Kern *et al.* relacionaram valores de IL-8 com bacteremia, principalmente por bactérias gram-negativo. Níveis séricos de IL-8 acima de 2.000 pg/mL exibiram sensibilidade de 53% e especificidade de 97% como preditores de infecção por bactérias gram-negativo. Referiram, também, mais mortalidade em pacientes com níveis séricos de IL-8 superiores a 2.000 pg/dL, sugerindo que esse subgrupo de pacientes deve ser abordado de maneira mais agressiva, a fim de se evitarem desfechos clínicos desfavoráveis (KERN *et al.*, 2001).

Na Suíça, Persson *et al.* investigaram o valor preditivo de PCT, PCR, IL-6 e amiloide A séricos para determinar-se o curso clínico dos pacientes neutropênicos febris. Níveis séricos elevados de PCT e IL-6 correlacionaram-se com o desenvolvimento de intercorrências clínicas. Valores baixos de IL-6 e de PCT no oitavo dia de febre relacionaram-se à ausência de novas intercorrências, sugerindo serem boas ferramentas na ajuda para interrupção de antibioticoterapia (PERSSON *et al.*, 2005).

2.9.3 Marcadores inflamatórios e transplante de medula óssea

Blijlevens *et al.* pesquisaram o uso de PCT em pacientes pós-transplante alogênico de medula óssea na tentativa de diferenciarem-se processos infecciosos e inflamatórios. Apesar do baixo número de pacientes acompanhados

(12), PCT e PCR não foram capazes de discriminar eventos inflamatórios de eventos infecciosos nos pós-transplantados (BLIJLEVENS *et al.*, 2000).

Em 2004, Ortega *et al.*, analisando a relevância da dosagem de PCT em 92 episódios de neutropenia febril em adultos após transplante de medula óssea (TMO), relataram que, no primeiro dia de febre, os níveis de PCT não diferenciaram pacientes com febre de origem indeterminada e infecção clínica ou microbiologicamente documentados. Entretanto, quando a febre persistia por mais de cinco dias, os valores de PCT ≥ 3 ng/mL apresentaram altas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infecção fúngica (aspergilose invasiva) (ORTEGA *et al.*, 2004).

2.9.4 Marcadores inflamatórios e diminuição dos custos

Para definir o tempo de internação hospitalar e os dias de tratamento antimicrobiano, Nijhuis *et al.* avaliaram a combinação da dosagem de IL-8 a parâmetros clínicos objetivos de gravidade. Além disso, consideraram o custo-efetividade de se adicionar a dosagem de IL-8 e diminuir o tempo de internação. Os pacientes classificados como de baixo risco (níveis de IL-8 abaixo do valor de corte e ausência de sinais e sintomas de infecções ou de gravidade) receberam alta hospitalar após 12 horas de observação sem tratamento antimicrobiano. Os classificados como de médio ou de alto risco receberam tratamento habitual para neutropenia febril em regime hospitalar. Não houve falha no tratamento de nenhum paciente classificado como de baixo risco, com economia de aproximadamente €471/paciente (OUDE *et al.*, 2005).

2.9.5 Marcadores inflamatórios e neutropenia febril: conclusão

O uso de marcadores inflamatórios na avaliação de pacientes neutropênicos ainda apresenta resultados conflitantes, inviabilizando seu uso rotineiro na prática clínica. A utilidade e a segurança do seu uso demonstradas em alguns estudos esbarram na ausência de associação de seus valores com a gravidade dos pacientes, observada em outros trabalhos. O QUADRO 5

compara vários marcadores inflamatórios utilizados, mostrando as principais vantagens e desvantagens do seu uso (população geral, sem neutropenia).

QUADRO 5

Comparação de vários marcadores inflamatórios no uso clínico:
descrição das principais vantagens e desvantagens de suas utilizações

Marcador	Resposta específica à infecção	Sens. para inflamação	Uso clínico	
			Vantagens	Desvantagens
PCT	++++	+	Elevação rápida (2 h) meia-vida 24 h	Baixa sensibilidade para infecções locais Alto custo
PCR	++	++	Baixo custo	Baixa especificidade Sem correlação com a gravidade da infecção
Citocinas	+	+++	Alta sensibilidade Elevação rápida (minutos)	Meia-vida curta Baixa biodisponibilidade Alto custo
Leucócitos	+	+++	Método simples Alta sensibilidade	Especificidade muito baixa
Temperatura	+	++++	Método simples Alta sensibilidade	Especificidade muito baixa

Fonte: adaptado de Reinhart *et al.* (2006).

3 JUSTIFICATIVA

Neutropenia febril representa uma emergência clínica que demanda manejo rápido e adequado a fim de impedir evolução clínica desfavorável. Atualmente, para se evitar o risco de tratamento inadequado, todos os episódios de neutropenia febril vêm sendo tratados com antibioticoterapia de largo espectro, sendo o tratamento, na maioria das vezes, realizado em ambiente hospitalar.

Conforme descrito na revisão da literatura, pacientes neutropênicos febris constituem um grupo heterogêneo de doentes, que idealmente deveriam ter o seu tratamento individualizado. Hoje, os pacientes neutropênicos febris têm sido estratificados quanto ao risco para complicações, o que pode evitar internações desnecessárias e permitir o uso de antibioticoterapia oral como primeiro tratamento. Entretanto, os principais escores de risco para pacientes neutropênicos febris utilizados na atualidade baseiam-se exclusivamente em parâmetros clínicos ao estratificarem-nos em baixo ou alto risco de complicações. Esses escores apresentam 30 a 40% de erro de classificação.

A busca por um ou mais marcadores sorológicos capazes de estratificar pacientes neutropênicos febris em baixo ou alto risco de complicações vem sendo tentada em inúmeros estudos clínicos. Objetiva-se encontrar um marcador que independa da avaliação subjetiva do examinador, com acurácia suficiente para minimizar os erros de estratificação.

Na literatura, vários marcadores inflamatórios mostraram associação com complicações clínicas em pacientes neutropênicos febris. A maioria dos estudos correlacionou os marcadores com a ocorrência de bacteremia, um desfecho clínico muito relevante, porém limitado. Ademais, diversos outros obtiveram resultados negativos. Justifica-se a condução da presente investigação pela carência de informações acerca do tema mencionado e pela heterogeneidade dos resultados encontrados até então e, ainda, pela carência de publicações correlacionando os marcadores inflamatórios com outros desfechos importantes, incluindo-se óbito. Pretende-se aqui avaliar alguns marcadores inflamatórios ainda não testados nesse contexto. Finalmente, não existem, segundo o nosso conhecimento, estudos de avaliação de todos os marcadores testados em pacientes neutropênicos febris no Brasil.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- Avaliar os níveis plasmáticos de diferentes marcadores inflamatórios em pacientes neutropênicos febris, associando-os a diferentes desfechos clínicos e laboratoriais.

4.2 Objetivos específicos

- Definir os níveis plasmáticos de diferentes marcadores inflamatórios em pacientes neutropênicos febris, associando-os à ocorrência de óbito.
- Estabelecer o comportamento de diferentes citocinas no plasma de pacientes neutropênicos febris.
- Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo das diferentes citocinas no diagnóstico de complicações clínicas e de óbito em pacientes neutropênicos febris.
- Estudar a associação dos níveis plasmáticos dos diferentes marcadores inflamatórios com a necessidade de ajuste da terapia antimicrobiana nos primeiros três dias de tratamento e com a persistência de febre.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo e observacional.

5.2 Local do estudo e seleção dos participantes

O HC-UFMG é um hospital universitário com cerca de 400 leitos ativos. É referência estadual no tratamento de pacientes com doença hematológica em Minas Gerais e atende em torno de 240 casos de neutropenia febril em pacientes onco-hematológicos adultos por ano.

Todos os pacientes neutropênicos internados no HC-UFMG no período de setembro de 2008 a março de 2009 foram avaliados para potencial elegibilidade. Os que se apresentaram elegíveis foram incluídos.

5.3 Coleta de dados e seguimento dos pacientes

Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo foram coletados mediante o uso de questionário elaborado exclusivamente para este estudo (APÊNDICE B). A coleta de dados foi realizada por dois pesquisadores com a ajuda de um aluno de iniciação científica. Essa equipe, responsável pela inclusão e acompanhamento dos pacientes, visitava-os no HC-UFMG diariamente.

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínico-laboratorial, conforme fluxograma da FIG. 3.

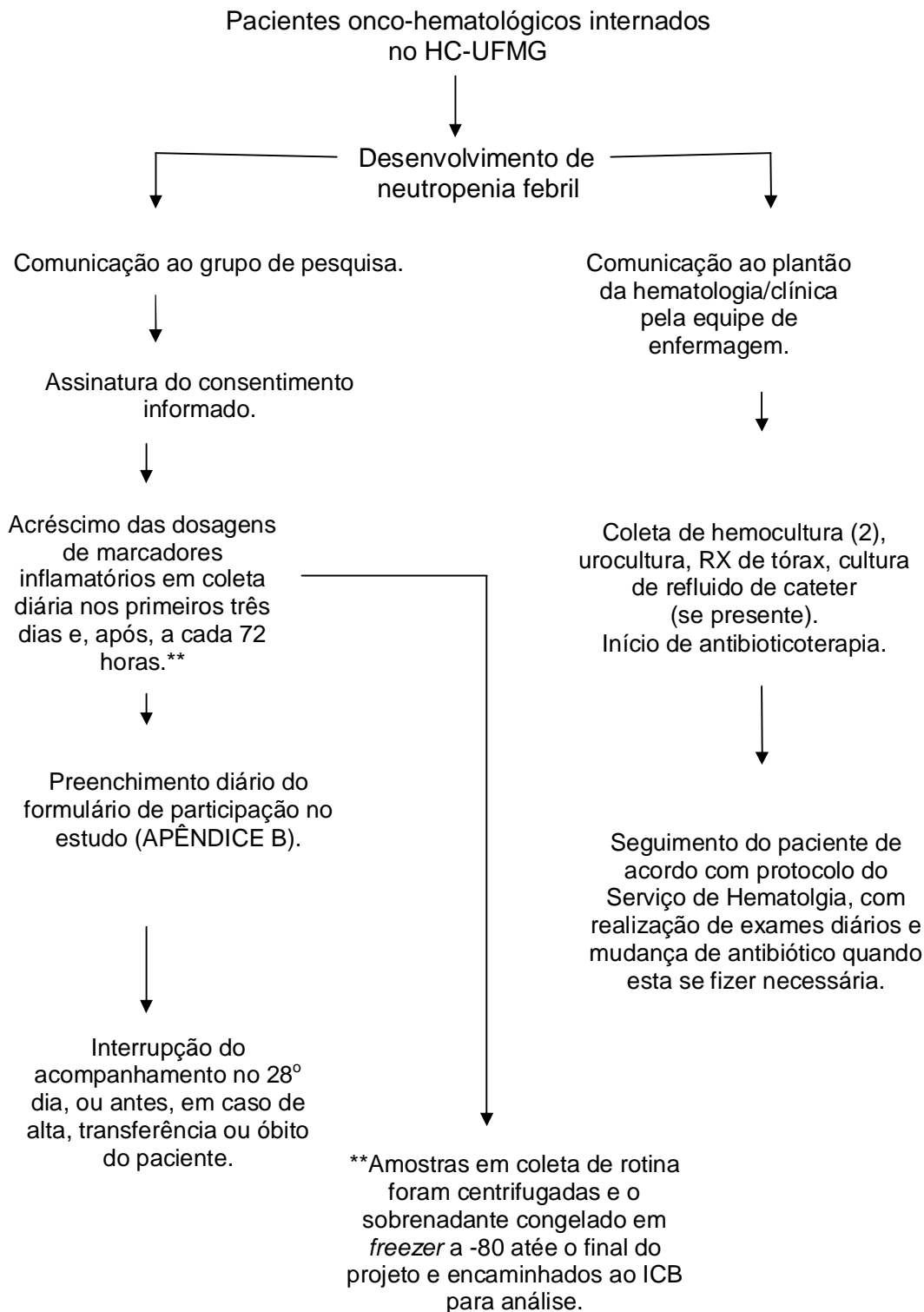


FIGURA 3 Fluxograma demonstrando a execução do projeto de avaliação clínico-laboratorial dos pacientes.

Os pacientes incluídos foram acompanhados pelos médicos assistentes, conforme rotina da instituição, e não houve qualquer interferência por parte dos pesquisadores na condução geral dos casos ou nas decisões terapêuticas. Todos os casos foram conduzidos de acordo com as rotinas locais apropriadas.

5.4 Desfechos do estudo

O desfecho primário do estudo foi mortalidade nos primeiros 28 dias. Os desfechos secundários avaliados foram: febre persistente após três dias de antibioticoterapia ou necessidade de troca da terapia antimicrobiana nos três primeiros dias) e ocorrência de bacteremia.

5.5 Variáveis coletadas no estudo

As seguintes variáveis foram coletadas para análise:

- Idade;
- sexo;
- condição socioeconômica;
- doença de base;
- *performance de status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* (OKEN *et al.*, 1982);
- comorbidades, segundo escala de Charlson modificada (ANEXO A) (CHARLSON *et al.*, 1987);
- uso de fator de crescimento hematopoiético;
- estratificação de risco de neutropenia no momento da febre, segundo escore de MASCC (KLASTERSKY *et al.*, 2000);
- quimioterapia em uso;
- contagens hematimétricas no momento da inclusão no estudo e a cada dia de acompanhamento;
- mucosite;
- uso de profilaxia antimicrobiana;

- nível sérico das seguintes citocinas/quimiocinas: TNF α , sTNFR1, sTNFR2, IL8, MCP-1, MIP1 α , eotaxina, IP-10 e PCT;
- para pacientes transplantados:
 - a) tipo de transplante (autólogo vs. alogênico);
 - b) antígenos de compatibilidade (HLA);
- tipo de enxerto (medula óssea, células-tronco periféricas ou sangue de cordão umbilical).

5.6 Pacientes

5.6.1 Critérios de inclusão

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- neutropenia: definida como contagem de neutrófilos ≤ 500 cls/mm³ ou de 500 a 1.000 cls/mm³, com tendência à queda nas 48 horas subsequentes;
- febre: definida como temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ em duas medidas consecutivas (separadas por, no mínimo, 1 hora) ou, ainda, uma medida única superior a $38,3^{\circ}\text{C}$;
- previsão de duração da neutropenia de, no mínimo, seis dias;
- assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

5.6.2 Critérios de exclusão

- Pacientes portadores de condições especiais (e.g., deficiência mental, presidiários);
- neutropenia febril de causa não-hematológica;
- portadores de neutropenias secundárias à deficiência carencial (deficiência de vitamina B12 ou de folato);
- uso de antibióticos por mais de 24 horas antes da inclusão no estudo;
- paciente crítico (instabilidade hemodinâmica, ventilação mecânica);

- paciente com proposta de alta hospitalar até 48 horas após inclusão no estudo.

5.7 Amostras biológicas e marcadores inflamatórios

Foram colhidas amostras para análise de citocinas diariamente, no dia da inclusão e no primeiro, segundo e terceiro dias subsequentes. A partir daí, as amostras foram obtidas a cada três dias até a resolução da febre, recuperação medular, óbito, transferência ou alta hospitalar, o que ocorresse primeiro. Foi considerado D0 o dia da inclusão do paciente no estudo. A obtenção das amostras séricas para dosagens dos marcadores inflamatórios foi incluída na coleta dos exames de sangue de rotina, para evitar-se nova punção venosa. Elas foram colhidas pela equipe de coletores do HC-UFMG. Assim, no período da manhã, entre 7 e 8 h, foram conseguidas de cada paciente amostras de 5 mL de sangue periférico, as quais foram armazenadas em tubos de *ethylenediamine tetraacetic acid* (EDTA), do tipo *vacuumtainer*. Os tubos foram identificados com o número de inclusão do paciente no estudo e data da coleta, sendo enviados ao Laboratório de Biologia Molecular na Faculdade de Medicina da UFMG, durante a semana, e ao Laboratório Central do HC-UFMG, nos finais de semana. As amostras foram então centrifugadas à temperatura ambiente, com velocidade de 4.000 rotações por minuto (rpm), durante 5 min., e o plasma resultante armazenado em dois tubos tipo *ependorf* de 2 mL (1 mL de plasma em cada tubo). As amostras foram acondicionadas de forma organizada no *freezer* a -20°C e depois transferidas e congeladas no *freezer* a -80°C .

Ocasionalmente, os médicos assistentes não solicitaram exames. Nesses casos, não foram colhidas amostras de sangue para a dosagem dos marcadores inflamatórios relacionados à pesquisa.

Após o término da coleta de todas as amostras, elas foram encaminhadas ao Laboratório de Imunofarmacologia do Departamento de Bioquímica e Imunologia do ICB (sob a coordenação do Professor Mauro Martins Teixeira), no *Campus* Pampulha da UFMG. A dosagem de citocinas foi realizada em bloco, após descongelamento. Para tal, utilizou-se método *enzyme linked immunoassay* (ELISA) *sandwich* (Duoset R & D Systems, Minneapolis, MN, USA), com pares de

anticorpos marcados para TNF α , sTNFR1, sTNFR2, MIP-1 α , IL-8, eotaxina, IP-10 e MCP-1 dos pacientes. O limite de detecção do ELISA foi de aproximadamente 5 pg/mL para todas as citocinas. Resumidamente, as amostras foram descongeladas e o excesso de proteínas foi removido pela precipitação em solução sal/ácido. Em seguida, adicionou-se um volume de plasma igual ao volume da solução de 1,2% de ácido trifluoroacético/1,35M de cloreto de Sódio (NaCl) e a solução resultante foi deixada à temperatura ambiente durante 10 min. Após esse período, as amostras foram centrifugadas durante 5 min. a 10.000 rpm. Foi então corrigido o teor de sal do sobrenadante (0,14 M de NaCl e 0,01M de fosfato de Sódio) e do potencial de Hidrogênio pH (7,4) para a determinação da concentração das citocinas.

As dosagens da PCT no plasma foram realizadas no Laboratório Central do HC-UFMG, utilizando-se o teste automatizado no aparelho VIDAS PCT Brahms®, pelo método imunoenzimático *sandwich*, com detecção final em fluorescência (metodologia *enzyme-linked fluorescent assay* - ELFA). Após descongelamento, o plasma foi centrifugado durante 5 min. a 10.000 rpm e pipetados 200 μ L em cada barrete que contém os reagentes prontos para serem usados e já pré-repartidos. Todas as etapas do teste transcorreram automaticamente. A amostra foi colhida e transferida para o poço que contém o anticorpo antiprocacitonina marcado com fosfatase alcalina (conjugado). A mistura amostra/conjugado foi aspirada e depois dispersada pelo cone, permitindo ao antígeno ligar-se às imunoglobulinas fixadas no cone, formando, assim, um *sandwich*. Foram cumpridas as etapas de revelação e o valor do sinal de fluorescência foi proporcional à concentração do antígeno presente na amostra. Em seguida, os resultados foram impressos.

No aparelho VIDAS PCT Brahms®, o domínio de leitura do reagente estende-se de 0,05 a 200 ng/dL e um resultado <0,05 ng/mL representa reduzido risco de sepse grave e/ou choque séptico.

Como o número de amostras e de marcadores inflamatórios era muito elevado, optou-se por analisar as dosagens dos marcadores inflamatórios no dia da inclusão no estudo (primeiro dia da febre ou D0) e nos dias subsequentes (D1, D3, D7), caso o paciente tivesse todas essas amostras coletadas.

O custo com insumos de *kits* de ELISA foi financiado com recursos próprios do Laboratório de Imunofarmacologia do Departamento de Bioquímica e Imunologia do ICB. O preço médio da dosagem de um dos marcadores pelo

método ELISA é de US\$ 2,70 (cada placa custa, em média, US\$ 250,00). Os custos das dosagens de PCT e demais gastos (tubos para coleta, caixa para armazenamento das amostras, *eppendorf*, etc.) foram arcados pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG.

5.8 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do UFMG antes da inclusão do primeiro paciente e todos os incluídos na pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). Após sua assinatura no termo, bem como do médico pesquisador e testemunha, o paciente foi incluído no estudo, tendo recebido cópia do documento com o original arquivado. O delineamento deste estudo seguiu os princípios da declaração de Helsinki e sua condução obedeceu a todos os princípios de boas práticas clínicas.

O estudo teve caráter observacional, ou seja, excetuando-se a dosagem de marcadores inflamatórios, não foram realizadas intervenções propedêuticas ou terapêuticas diferentes das já adotadas pelo Serviço de Hematologia do HC-UFMG. Todos os pacientes incluídos e excluídos nesta pesquisa receberam tratamento conforme o protocolo de neutropenia febril adotado pelo HC-UFMG. O APÊNDICE B mostra os termos desse documento de consentimento livre e esclarecido.

5.9 Normas de redação e estilo

Para redação do trabalho, empregou-se, como referência o Novo Dicionário da Língua Portuguesa de Aurélio Buarque de Holanda Ferreira (FERREIRA, 2001), o Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa (HOUAISS, 2009), o Manual de Redação e Estilo de “O Estado de São Paulo” (MARTINS, 1990) e o Vocabulário Ortográfico da Academia Brasileira de Letras (ABL, 2009).

5.9.1 Pesquisa normalização bibliográfica

Realizaram-se pesquisa e normalização bibliográfica a partir de consulta às bases de dados da Bireme, Lilacs e Medline, disponíveis na Internet, utilizando-se palavras-chave (*chemokines, cytokines, febrile neutropenia, infection, fever, neutropenia and antibiotic therapy*). As pesquisas limitaram-se à literatura de língua inglesa. Foram procurados artigos relevantes na área de interesse e obtiveram-se informações adicionais em livros especializados, teses e livros de resumo de eventos científicos. Para redação deste texto, foram seguidas as normas de citações em documentos (NBR 10520:2002) e referências (NBR 6023:2002) da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) (FRANÇA *et al.*, 2007).

5.10 Estatística

5.10.1 Cálculo do tamanho da amostra

No HC-UFMG, cerca de 120 episódios de neutropenia febril foram notificados no primeiro semestre de 2007, ocorrendo em 100 pacientes com doença onco-hematológica ou após transplante de medula óssea. Por se tratar de um estudo exploratório, e considerando-se a necessidade de preenchimento dos critérios de inclusão e de exclusão para o trabalho, estimou-se incluir aproximadamente um terço dos episódios de neutropenia febril ocorridos em adultos (40).

5.10.2 Análise estatística

Diferenças nas variáveis contínuas foram analisadas pelo teste não-paramétrico de Wilcoxon. Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de χ^2 ou pelo teste exato de Fisher, quando indicado. Foram realizadas avaliações de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, calculados a partir de valores de corte definidos em curva *receiver operating characteristic*

(ROC), para as dosagens dos marcadores inflamatórios que demonstraram correlação com os diferentes desfechos estudados. Os dados foram armazenados e analisados utilizando-se o pacote estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 11.5.

6 RESULTADOS

6.1 Análise descritiva e exploratória dos dados

6.1.1 Análise geral

No período de setembro de 2008 a março de 2009, foram avaliados 222 episódios de neutropenia em pacientes internados no HC-UFG, sendo que 41 (18%) preencheram critérios para inclusão no estudo. Conforme observado na TAB. 2, o principal motivo de não inclusão no estudo foi o uso de terapia antimicrobiana de início há mais de 24 horas da triagem. Entre os pacientes com neutropenia de causa não-hematológica, outro critério de exclusão para o estudo, a síndrome da imunodeficiência adquirida, tumores sólidos, transplante hepático e transplante renal foram os principais motivos de exclusão. Outras causas de exclusão foram: pacientes não encontrados após a triagem, pacientes de convênio para os quais não foi possível contato com médico assistente para autorização da inclusão no estudo, pacientes com programação de alta hospitalar até 48 horas após triagem e outros cuja causa não foi especificada. Finalmente, sete pacientes triados não apresentaram febre durante a observação para inclusão no estudo.

TABELA 2

Principais razões para a não-inclusão de pacientes neutropênicos internados no HC-UFG entre setembro de 2008 e março de 2009

Motivo da não inclusão	Número de pacientes = 187(100%)
Uso de terapia antimicrobiana	84 (45%)
Neutropenia não-hematológica	42 (22,4%)
Neutropenia afebril	7 (3,8%)
Paciente crítico	5 (2,6%)
Recusou participar	2 (1%)
Outras causas	35 (18,7%)

Em 37 dos 41 episódios de neutropenia incluídos no estudo, foi possível coletar sangue para dosagem dos marcadores inflamatórios. A perda de quatro casos deveu-se à falha na coleta de sangue pela equipe de coletores do final de semana e à mudança do diagnóstico do motivo da neutropenia (um caso de aplasia de medula foi diagnosticado posteriormente como deficiência de vitamina B12). Os 37 incluídos na análise final ocorreram em 27 pacientes, já que quatro contribuíram com mais de um episódio. Nestes, os eventos de neutropenia aconteceram em internações distintas.

Dos 37 episódios de neutropenia febril incluídos no estudo, 29 (79%) ocorreram em pacientes do sexo masculino, com mediana de idade de 36 anos (variação: 19 a 64 anos). As principais doenças de base identificadas foram leucemia mielode aguda (LMA) em 14 (37%) casos, linfoma não-Hodgkin (LNH) em nove (24%), mieloma múltiplo (MM) em cinco (13%), síndrome mielodisplásica (SMD), linfoma de Hodgkin (LH), leucemia linfocítica aguda (LLA) e anemia aplásica (AA) em dois (5,4%) episódios cada. Leucemia mieloide crônica na fase blástica foi identificada em um único (2,7%) caso. De acordo com a classificação socioeconômica, em dois (5,4%) eventos os pacientes tinham nível A, em 10 (27%) nível B; em 16 (43%) nível C, dois (5,4%) em nível D e um (2,7%) em nível E.

TABELA 3
Principais dados epidemiológicos observados em 37 episódios de
neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG
entre setembro de 2008 e março de 2009

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS		37 EVENTOS DE NEUTROPENIA FEBRIL (%)
Sexo	Feminino	8 (21)
	Masculino	29 (79)
Mediana de idade (em anos, variação)		36 anos (19 – 64))
Doença de base	LMA	14 (37)
	LNH	9 (24)
	MM	5 (13)
	LLA	2 (5,4)
	SMD	2 (5,4)
	AA	2 (5,4)
	LH	2 (5,4)
	LMC	1 (2,7)
Situação da doença de base	Remissão	16 (43)
	Atividade	21 (57)
Classe socioeconômica	A	2 (5,4)
	B	10 (27)
	C	16 (43)
	D	2 (5,4)
	E	1 (2,7)
Escala de Comorbidades de Charlson		
	Escore zero	27 (73)
	Escore 1	3 (8)
	Escore 2	2 (5,4)
	Escore 4	1 (2,7)

Dos 37 episódios de neutropenia febril analisados no estudo, 22 (59%) ocorreram após tratamento quimioterápico da neoplasia de base e 15 (41%) após

transplante de medula óssea. Destes últimos, nove foram alogênicos e seis autólogos. Os esquemas quimioterápicos utilizados foram variados, sendo encontrados 21 esquemas diferentes de tratamento. As principais drogas utilizadas foram: metotrexate, citarabina, etoposídeo, dexametasona, carmustina. O fator estimulador de colônia foi usado por 19 pacientes (51%) durante a internação.

Pela estratificação de risco de MASCC, 75% dos pacientes foram classificados como de baixo risco de complicações (score ≥ 21 pontos). À admissão, 21 (59%) foram classificados com *performance status* ECOG 0 ou 1, ou seja, sem restrições para realização de atividades físicas ou incapazes de realizar apenas atividade física extenuante.

6.1.2 Febre, infecção e terapia antimicrobiana

Dos 37 episódios incluídos no estudo após início da febre, cinco (13,5%) apresentaram esse sintoma apenas no dia da inclusão; 20 (54%) no primeiro dia após a inclusão, 13 (35%) no terceiro dia e quatro (10%) mantiveram a febre até o sétimo dia de seguimento. Dois (5,4%) tiveram febre relacionada à medicação (Campath®).

Na maioria dos casos, não houve sinais ou sintomas clínicos sugestivos de infecção. Em oito (21%) havia mucosite. Outros sinais e sintomas observados foram tosse (16%), expectoração (8%) e abscesso em partes moles (2%). Nenhum paciente apresentou sinais e sintomas sugestivos de infecção no trato urinário.

TABELA 4

Febre, sinais e sintomas clínicos de infecção, resultados de culturas e ocorrência de óbito, observados em 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009

EVENTO FEBRIL (100%)	37 EPISÓDIOS DE NEUTROPENIA	
	SIM	NÃO
Febre durante a internação		
Febre por mais de 5 dias	17 (46%)	20 (54%)
Febre D1	20 (54%)	17 (46%)
Febre D3	13 (36%)	23 (64%)
Febre D7	4 (10%)	27 (87%)
Sinais e sintomas clínicos de infecção		
Mucosite	8 (21%)	29 (79%)
Abcesso	2 (5%)	35 (95%)
Tosse	6 (16%)	31 (84%)
Expectoração	3 (8%)	34 (92%)
Dispneia	1 (2,7%)	36 (97,3%)
Culturas		
Hemocultura	13 (35%)	20 (54%)
Urocultura	0 (100%)	10 (100%)
Óbitos		
Óbito com 28 dias	9 (25%)	28 (75%)

Em relação à terapia antimicrobiana, em 12 dos 37 (32%) episódios de neutropenia febril estudados, houve mudança do esquema de tratamento nos primeiros três dias após a febre. Em 31 (84%) foram utilizadas duas classes de antibióticos (seja concomitante ou sequencial). Em 22 (59%) foram usadas três classes de antibióticos, em 10 (27%) quatro classes, em sete (19%) cinco classes, em cinco (13,5%) seis classes, em três (8%) sete classes e em dois (5,4%) adotaram-se oito classes diferentes de antibióticos.

Os principais antibióticos e antifúngicos utilizados pelos pacientes durante todo o curso da internação foram ceftazidime, amicacina, cefepime, vacomicina, imipenem, voriconazol, fluconazol e anfotericina B. A TAB. 5 mostra os principais

esquemas iniciais de tratamento dos 37 episódios de neutropenia febril incluídos no estudo.

TABELA 5

Principais esquemas iniciais de terapia antimicrobiana utilizados no tratamento de 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009

ESQUEMA INICIAL DE TRATAMENTO	NÚMERO DE EPISÓDIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL (37)
Cefepime	13 (35%)
Ceftazidime + Amicacina	10 (27%)
Cefepime + Vancomicina	6 (16%)
Meropenem	3 (8%)
Outros esquemas	5 (13,5%)

6.1.3 Bacteremia

Em 13 (35%) dos 37 avaliados, ocorreu bacteremia, sendo os patógenos encontrados apresentados no QUADRO 6. Alguns pacientes apresentaram mais de um patógeno isolado em hemoculturas. Em 10 episódios houve envio de urina para cultura, não tendo sido constatado crescimento bacteriano em nenhuma das amostras enviadas. Nove (24%) pacientes morreram após 28 dias de seguimento.

QUADRO 6

Patógenos isolados em hemoculturas de 13 episódios de neutropenia febril dos 37 internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009

PATÓGENO	NÚMERO DE CASOS ISOLADOS
<i>Staphylococcus coag. negativo</i>	3
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Klebsiella spp.</i>	2
Outras bacterias gram-positivo	5
Outras bactérias gram-negativo	1

6.2 Marcadores inflamatórios

A TAB. 6 traz os resultados das dosagens dos marcadores inflamatórios estudados (mediana, valores mínimo e máximo) do dia da inclusão no estudo (D0), primeiro dia (D1), terceiro dia (D3) e sétimo dia (D7) após o início da febre, observados nos 37 episódios de neutropenia febril incluídos na pesquisa.

TABELA 6

Resultados dos valores dos marcadores inflamatórios dosados em 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009: valores do dia, primeiro, terceiro e sétimo dias após a febre

CITOCINA/QUIMIOCINA		PACIENTE (N)	RESULTADO (MEDIANA)	MÍNIMO	MÁXIMO
TNF α	TNF D0	23	127,80	0,00	631,08
	TNF D1	34	168,55	0,00	684,45
	TNF D3	35	156,13	0,00	879,47
	TNF D7	24	227,31	0,00	699,07
sTNFRI	sTNFRI D0	16	1282,58	682,01	2269,56
	sTNFRI D1	34	1811,49	823,58	5520,46
	sTNFRI D3	35	1378,51	502,20	9767,02
	sTNF RI D7	24	1333,48	535,40	5208,60
sTNFRII	sTNFRIIDO	24	2975,78	1514,70	5546,53
	sTNFRII D1	35	4083,84	1555,91	7055,10
	sTNFRII D3	35	3591,98	1569,56	11440,2
	sTNFRII D7	23	3382,78	1744,07	6602,13
IL-8	IL-8 D0	24	134,64	72,03	1070,16
	IL-8 D1	35	210,11	0,00	8105,23
	IL-8 D3	35	121,11	0,00	2523,50
	IL-8 D7	23	183,69	5,43	41428,68
EOTAX	EOTAX DO	24	175,89	123,50	473,09
	EOTAX D1	35	177,11	65,88	913,60
	EOTAX D3	35	195,64	74,23	423,77
	EOTAX D7	23	228,28	77,64	649,34

Continua TABELA 6

CITOCINA/QUIMIOCINA		PACIENTE (N)	RESULTADO (MEDIANA)	MÍNIMO	MÁXIMO
IP-10	IP10 D0	24	18,09	0,00	269,35
	IP10 D1	35	10,34	0,00	1941,26
	IP10 D3	35	0,00	0,00	891,45
	IP10 D7	23	0,00	0,00	716,77
MCP	MCP D0	24	1686,12	0,00	6278,90
	MCP D1	35	1929,42	0,00	12689,34
	MCP D3	35	2113,67	0,00	11640,76
	MCP D7	23	865,42	0,00	8087,29
PCT	PCT D0	24	0,07	0,01	84,23
	PCT D1	33	0,31	0,01	111,63
	PCT D3	36	0,22	0,01	71,13
	PCT D7	19	0,21	0,01	46,23
MIP	MIP D0	24	79,63	5,00	761,24
	MIP D1	35	134,59	0,00	935,50
	MIP D3	35	68,57	0,00	1476,33
	MIP D7	23	85,99	0,00	2689,02

6.2.1 Marcadores inflamatórios e óbitos ocorridos até 28 dias de seguimento

Nove pacientes (24%) morreram durante a internação hospitalar até 28 dias de seguimento. Os níveis plasmáticos de sTNFRII dosados no D1 e de PCT dosada no D0 mostraram-se significativamente mais elevados entre os pacientes que faleceram, quando comparados àqueles que sobreviveram. Adicionalmente, os deltas dos níveis plasmáticos de IL-8 e de eotaxina, medidos no dia três e no dia um, também se revelaram mais altos entre os que morreram. Isto é, houve aumento (do D1 para o D3) mais pronunciado dos níveis dos dois marcadores entre os que faleceram.

O GRÁF. 1 demonstra os valores da área sob a curva ROC para esses marcadores utilizando-se o desfecho morte aos 28 dias de seguimento. Na TAB. 7 são disponibilizados os valores de sens., espec., VPP e VPN para identificação do

desfecho morte aos 28 dias, calculados com valores de corte obtidos a partir da curva ROC. A PCT dosda no D0 não foi incluída no gráfico porque o número de observações foi de apenas 24 pacientes (v. apêndice C- tabela10). A AUC ROC para esse marcador foi de .782 (0.516-1.049).

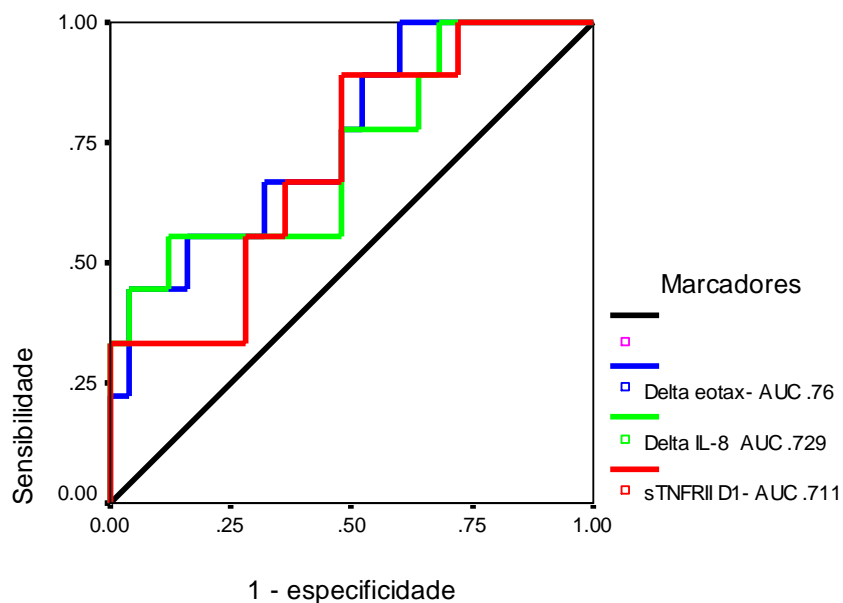


GRÁFICO 1 - Curva ROC: mortalidade 28 dias *versus* sTNFRII D1, delta eotaxina D1-3, delta IL-8 D1-3.

TABELA 7

Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de diferentes marcadores inflamatórios para avaliação de mortalidade hospitalar até 28 dias, calculados com valores de corte obtidos a partir da curva ROC

MARCADOR INFLAMATÓRIO	NÚMERO DE AMOSTRAS	VALOR CORTE	SENS.	ESP.	VVP	VPN	VALOR p
PCT D0	24	2,27	66,7%	100%	%	%	0,037
sTNFRII D1	35	3.740,82	88,9%	54%	%	%	0,05
Δ Eotax D(1-3)	35	43,15	44%	93%	%	%	0,026
Δ IL-8 D(1-3)	35	321	44%	96%	%	%	0,046

Conforme o GRÁF. 2, pode-se observar a diferença dos valores de IL-8 nos pacientes que sobreviveram quando comparados aos que foram a óbito. A resposta ao tratamento antimicrobiano levou à diminuição dos valores de IL-8 no terceiro dia após a febre, quando comparado ao primeiro dia.

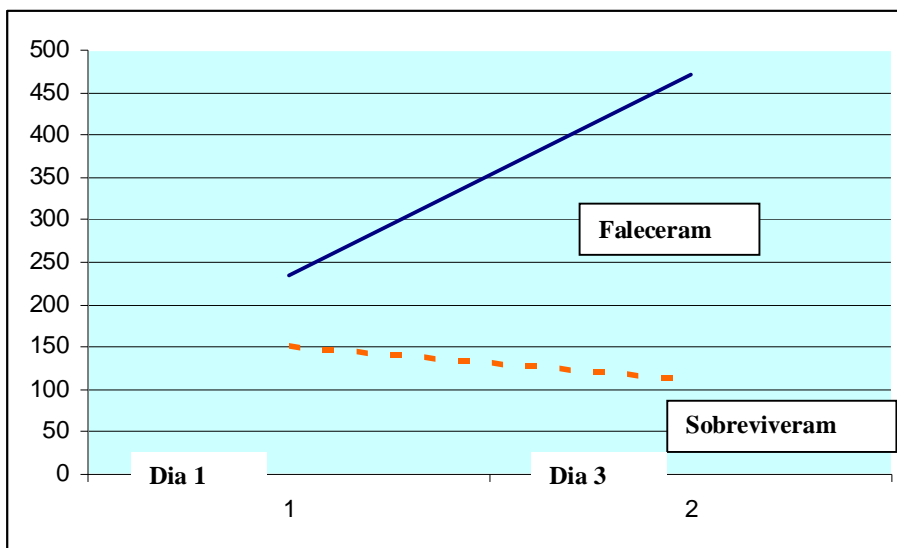


GRÁFICO 2 - Evolução dos valores (medianas) de IL-8 entre os dias 1 e 3 após o início da febre, comparativa entre pacientes que faleceram e que sobreviveram à neutropenia febril (n=35).

Os demais marcadores inflamatórios não se mostraram capazes de diferenciar pacientes que morreram daqueles que sobreviveram.

6.2.2 Marcadores inflamatórios e bacteremia

Dos 37 episódios de neutropenia febril incluídos no estudo, 13 (35%) apresentaram hemoculturas positivas durante a internação, com isolamento de um ou mais patógenos. Nenhum marcador mostrou-se capaz de diferenciar aqueles pacientes que apresentaram bacteremia dos que não apresentaram. Não foi avaliada a dosagem dos marcadores inflamatórios e diferentes patógenos (gram-positivo e gram-negativo), pelo baixo número de eventos observados.

6.2.3 Marcadores inflamatórios e troca de terapia antimicrobiana nos primeiros três dias

Em 12 casos (32%) houve necessidade de mudança do esquema de terapia antimicrobiana nos primeiros três dias após o início da febre, seja acrescentando um novo antibiótico à terapia instituída, seja mudando todo o esquema de tratamento. Os valores de sTNFRII, IL-8 e MCP-1 medidos no terceiro dia após o início da febre diferenciaram os pacientes onde foi realizada mudança de antibiótico para aqueles em que o tratamento foi mantido nos três primeiros dias de acompanhamento.

O GRÁF. 3 demonstra os valores da área sob a curva ROC para TNF, IL-8, PCT e MCP, utilizando-se o desfecho de troca de terapia antimicrobiana nos três primeiros dias. A TAB. 8 exhibe os valores de sens., espec., VPP e VPN, calculados com valores de corte obtidos a partir da curva ROC.

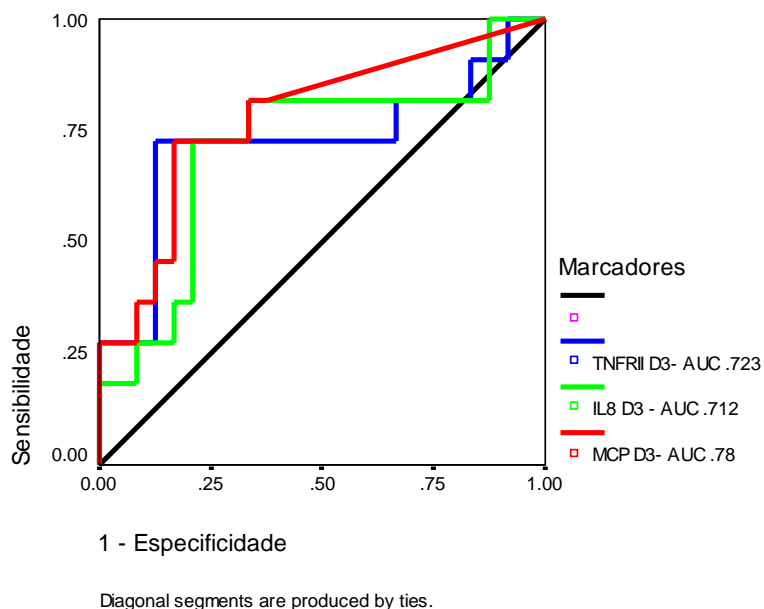


GRÁFICO 3 - Curva ROC: necessidade da troca de terapia antimicrobiana nos três primeiros dias *versus* sTNFRII D3, IL-8 D3 e MCP D3.

TABELA 8

Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de diferentes marcadores inflamatórios para avaliação de troca de antibioticoterapia nos três primeiros dias do início da febre, calculados com valores de corte obtidos a partir da curva ROC

MARCADOR INFLAMATÓRIO	NÚMERO DE AMOSTRAS	VALOR CORTE	SENS.	ESP.	VVP	VPN	VALOR p
IL-8 D3	35	217,88	72%	80%	61%	86%	0,047
sTNFR-2 D3	35	3.992,94	72%	88%	61%	87%	0,036
MCP-1 D3	35	1.522,70	72%	84%	66%	86%	0,008

7 DISCUSSÃO

Processos infecciosos são complicações comuns em pacientes onco-hematológicos que evoluem com neutropenia, seja causada pela própria doença de base ou pelo tratamento instituído. Apresentam alto potencial de gravidade, podendo ser fatais se não diagnosticados e tratados adequadamente. Os modelos de predição de risco usados para estratificar pacientes neutropênicos febris baseiam-se exclusivamente em parâmetros clínicos (KLASTERSKY *et al.*, 2000; TALCOTT *et al.*, 1992). Esses modelos se mostram limitados e, em geral, incapazes de atingir o seu propósito em um número significativo de pacientes, apresentando erros de estratificação entre 30 e 50% (KLASTERSKY *et al.*, 2000).

Marcadores inflamatórios vêm sendo utilizados na tentativa de aumentar a sensibilidade e especificidade dos modelos de predição de risco e de evitar ou minimizar seus erros. Estudos recentes demonstram que a associação do modelo de avaliação clínica com dosagens de marcadores inflamatórios pode ser eficaz na estratificação do paciente com baixo risco de complicação (De BONT *et al.*, 1999; ENGERVALL *et al.*, 1995; STRYJEWSKI *et al.*, 2005).

O presente estudo avaliou 37 episódios de neutropenia febril associando nove marcadores inflamatórios diferentes (alguns deles testados pela primeira vez neste contexto) a diferentes desfechos clínicos. Valores de PCT, sTNFRII, IL-8, eotaxina e MCP-1 mostraram-se significativamente eficazes em predizer óbito até 28 dias e necessidade de troca de terapia antimicrobiana nos três primeiros dias de tratamento. Nenhum marcador inflamatório associou-se à bacteremia ou à persistência de febre até o terceiro dia após o início de terapia antimicrobiana.

Importante ressaltar que os marcadores inflamatórios foram avaliados em diferentes momentos da evolução clínica dos pacientes, tanto em valores de dias isolados quanto por meio de delta da diferença dos valores obtidos em diferentes dias do seguimento. A febre foi, em todos os casos, a referência para a contagem do tempo; *i.e.*; D1 representou o dia seguinte à febre, D3 representou o terceiro dia após o início da febre, e assim consecutivamente. De todas as análises, a comparação entre o terceiro e o primeiro dias após início da febre mostrou-se a única associada à mortalidade medida no 28º dia. O terceiro dia após o início da

febre comumente representa um momento crucial de reavaliação nos pacientes neutropênicos febris sob terapia antimicrobiana. Por exemplo, se um paciente mantém-se febril nessa fase, opta-se habitualmente pela troca do esquema e/ou pela adição de outras classes de antibióticos ou de antifúngicos. Contudo, muitas vezes, ele encontra-se em bom estado geral, sem outros sinais de infecção que não a febre, o que gera dúvidas sobre a necessidade de modificação da terapêutica instituída. Uma informação objetiva fornecida pela cinética de um marcador inflamatório poderia auxiliar na tomada de decisões, por adicionar argumentos favoráveis ou não a mudanças no esquema terapêutico.

Apesar das associações encontradas, o impacto do uso de um ou mais marcadores inflamatórios sobre o prognóstico dos pacientes nesse quadro não pode ser definido pelos resultados deste estudo e precisaria ser testado em ensaio clínico prospectivo controlado. Nesta pesquisa, a necessidade de troca de terapia antimicrobiana nos três primeiros dias de tratamento, valores de IL-8, sTNFRII e MCP-1, todos medidos no D3, associaram-se à necessidade de troca de antibiótico. Esse desfecho, no melhor do nosso conhecimento, jamais foi avaliado.

Outro aspecto relevante refere-se ao fato de que nenhum marcador inflamatório dosado mostrou associação com bacteremia na amostra estudada. Esse dado contrasta com os resultados de vários autores, que referem associação de bacteremia, notadamente por bactérias gram-negativo, com diferentes marcadores (e.g., IL-6, IL-8 e PCT) (EL-MAGHRABY *et al.*, 2007; ENGEL *et al.*, 1998; 1999). Não foi possível avaliar a associação de marcadores inflamatórios com subgrupos de bactérias, em função do reduzido número de eventos.

Os níveis plasmáticos de sTNFRII dosados no D1 e da PCT dosada no D0, bem como o delta do nível plasmático de IL-8 e eotaxina medidos no D3-D1 mostraram-se preditores de óbito na presente investigação. Nenhuma publicação foi registrada em periódicos indexados que tenha avaliado a cinética dos marcadores inflamatórios em relação ao prognóstico de pacientes neutropênicos febris.

A opção pelo seguimento de 28 dias foi proposital e justifica-se pelo seguinte argumento: os pacientes onco-hematológicos são submetidos a terapias específicas (e.g., quimioterapia) para as doenças de base em intervalos

regulares, desde que não haja complicações que impeçam a administração dos medicamentos. Assim, três a quatro semanas após início do tratamento, normalmente ocorre recuperação medular e um novo ciclo terapêutico deve ser iniciado. Um novo episódio de neutropenia febril frequentemente se instala nessa fase. Por isso, os desfechos medidos após o 28º dia podem, com muita chance, representar complicações tardias relacionadas a um novo episódio de neutropenia febril e não mais refletir eventos ocorridos no episódio índice, o qual motivou a inclusão no estudo.

Entre os resultados aqui encontrados, merece especial atenção a associação da eotaxina com o óbito. A eotaxina é uma quimiocina que age seletivamente no recrutamento dos eosinófilos, pela ligação a receptores CCR3. Essa quimiocina atrai exclusivamente eosinófilos, porém, em altas doses, é quimiotática para um baixo número de monócitos. Interessantemente, ela foi capaz de diferenciar, neste trabalho, os pacientes neutropênicos febris que faleceram daqueles que sobreviveram. Ela foi negativa para avaliação dos outros desfechos avaliados. Até o presente momento, não existem avaliações da eotaxina em neutropênicos febris, estando a maioria direcionada a doenças alérgicas, pulmonares, entre outros (KRISIUKENIENE *et al*, 2009, YAO *et al*, 2009).

Como mencionado, a maioria dos autores até hoje associa os marcadores inflamatórios ao desenvolvimento de bacteremia. Entre eles, alguns merecem destaque. A IL-8 foi estudada por Kern *et al.*, que avaliaram a relação de valores de IL-8 com bacteremia por gram-negativo em 133 pacientes neutropênicos febris. Valores de IL-8 dosados no dia da febre acima de 2.000 pg/mL foram capazes de prever bacteremia por esses germes, com sens. de 53%, esp. de 97%, VPP de 73%, VPN de 94%. Observou-se que dos 11 que faleceram em 28 dias de seguimento, a maioria apresentava valores de IL-8 elevados (>2.000 pg/dL $p=0,049$) (KERN *et al.*, 2001). Neste estudo, a IL-8 foi incapaz de estratificar pacientes que apresentaram ou não bacteremia, mas seus valores associaram-se ao óbito até 28 dias de seguimento e à necessidade de troca de terapia antimicrobiana nos três primeiros dias de tratamento. Valores de IL-8 dosados no terceiro dia após a febre, superiores a 217,88 ng/dL, associaram-se à necessidade de troca precoce de antibiótico, com sens. de 72% e esp. de 88%. Já o delta da IL-8 do terceiro e primeiro dias relacionou-se a alto risco de óbito, com valor de corte de 321 pg/dL, com sens. de 44% e esp. de 93%.

Quanto à PCT, Massaro *et al.* publicaram, em 2007, um estudo conduzido no HC da Faculdade de Medicina de São Paulo avaliando seu uso e o de PCR em pacientes neutropênicos febris. Nesse trabalho, os níveis de PCT foram significativamente mais elevados em pacientes com bacteremia ou infecção fúngica documentada e naqueles com sinais clínicos de choque séptico (mediana 6,7 ng/dL) do que no grupo de febre de origem indeterminada ou infecção localizada (ie. abscesso, pneumonia) (mediana 0,6 ng/dL) (MASSARO *et al.*, 2007).

Em estudo multicêntrico com 158 pacientes, publicado em 2004 por Giamarellou *et al.*, avaliaram-se valores de PCT e sua associação com pacientes com *sepsis*, bacteremia e infecção localizada. Valores de PCT >5,0 ng/mL associaram-se à *sepsis* grave, com sens. de 83,3% e esp. de 100%. Valores entre 1-5,0 ng/dL associaram-se à bacteremia, com sens de 44,2% e esp de 64,3% (GIAMARELLOU *et al.*, 2004). Em nosso estudo, o delta da PCT do terceiro dia e do dia inicial da febre associou-se ao óbito dos pacientes até 28 dias de seguimento, com valores de corte de 2,27 ng/dL, sens. de 66,7% e esp. de 100%. Cabe ressaltar que a análise desses resultados compreendeu baixo número de amostras (24). Os marcadores inflamatórios no dia da febre não foram dosados em 13 pacientes, por terem sido triados e incluídos no estudo após a coleta da rotina diária, ficando os marcadores da pesquisa solicitados para a coleta do dia seguinte.

TNF α , IP-10, sTNFRI, MIP1 α não se associaram a nenhum desfecho clínico programado na presente pesquisa, corroborando resultados encontrados na literatura. Buyukberber *et al.* publicaram, em 2009, um estudo prospectivo com 22 pacientes em tratamento quimioterápico, sendo avaliadas dosagens de diferentes marcadores inflamatórios (IL-6, IL-8, sIL-2R, TNF α , IL1- β , PCR). Não houve diferença estatisticamente significativa na dosagem de nenhum marcador inflamatório que fosse capaz de prever pior desfecho clínico, documentação microbiológica ou radiológica de infecção (BUYUKBERBER *et al.*, 2009).

De Bont *et al.* publicaram, em 2000, um estudo no qual foi analisada a dosagem de PCT em neutropênicos febris estratificados em dois grupos clínicos diferentes: grupo I - pacientes com hemoculturas negativas e sem sinais e sintomas clínicos de infecção; grupo II - pacientes neutropênicos febris, com hemoculturas positivas ou sinais e sintomas de infecção. Não houve diferença

estatisticamente significativa dos níveis séricos de PCT capaz de diferenciar os pacientes nos dois grupos (De BONT *et al.*, 2000).

Já Persson *et al.* (2005) não conseguiram associar valores de marcadores inflamatórios com gravidade e pior prognóstico, mas demonstraram que baixos valores de IL-6 (<50 pg/mL) e de PCT (<0,4 NG/ML) dosados no terceiro dia após a febre estratificou um grupo de baixo risco de complicações com VPN de 91 e 100%.

Várias diferenças podem ser observadas entre as publicações, justificando resultados tão heterogêneos até então encontrados. Primeiramente, a maioria delas apresenta baixo número de pacientes e os desfechos avaliados diferiram bastante entre si, bem como os marcadores inflamatórios estudados. Como exemplo, Lehrnbecher *et al.* associaram valores elevados de IL-8 à bacteremia por gram-negativo e infecções fúngicas. Já Kern *et al.* associaram IL-8 apenas à bacteremia por gram-negativo, enquanto Massaro *et al.* relacionaram valores elevados de PCT a pacientes com sinais clínicos de *sepsis*, bacteremia ou infecções fúngicas. Outra diferença importante que deve ser mencionada são os valores de corte dos marcadores inflamatórios nos estudos publicados. Cada estudo apresentou valor de corte diferente para os marcadores avaliados, não havendo consenso entre eles que sugira usar-se um valor como padrão. Não houve consenso, também, sobre o dia da realização da coleta.

A busca por marcador sorológico com alta sensibilidade, especificidade e acurácia para complementar, ou até mesmo substituir, os atuais modelos clínicos de predição de complicações utilizados em pacientes neutropênicos febris é hoje uma necessidade para tentar-se diminuir os erros de estratificação existentes. Em nosso estudo, apesar da maioria dos eventos incluídos apresentarem baixo risco de complicações pela estratificação de MASCC, nove (24%) pacientes morreram até 28 dias após a internação, sendo que apenas um estratificado como de alto risco de complicações foi a óbito. Ocorreu um erro de classificação em 21%, o que, apesar de alto, é o esperado para essa estratificação (KLASTERSKY *et al.*, 2000).

Embora os resultados desta pesquisa mostrem-se potencialmente relevantes para o manejo futuro dos neutropênicos febris, eles devem ser interpretados com cautela. Em amostras de tamanho pequeno há, inevitavelmente, perda de precisão na inferência estatística. Além disso, nem

todos os eventos incluídos no estudo tiveram amostras de sangue disponíveis para dosagem dos marcadores todos os dias, propostos para análise. Assim, dos 37 eventos avaliados, 24 tiveram coleta de material no dia da febre (D0), 35 no dia seguinte à febre (D1), 35 no terceiro dia após a febre (D3) e 24 no sétimo dia após a febre (D7). Essa perda de amostras prejudicou a análise dos resultados, principalmente na avaliação de subgrupos, por ter muito baixo número de eventos.

Outra limitação do estudo relaciona-se aos resultados encontrados da PCT. A avaliação das dosagens de PCT não fazia parte dos objetivos iniciais do estudo, devido à indisponibilidade do teste na ocasião em que este foi concebido. No decorrer do projeto, a dosagem da PCT tornou-se disponível no HC-UFMG, e viável financeiramente, sendo então proposta a sua realização no material biológico estocado durante o estudo. Entretanto, o plasma obtido dos pacientes havia sido coletado em tubos com EDTA, o que não é recomendável para a dosagem de PCT no aparelho VIDAS PCT Brahms®. O EDTA pode interferir na atividade da fosfatase alcalina, enzima utilizada no processo de mensuração da PCT. Em consequência, os valores de PCT podem ser subestimados. Como forma de avaliar a confiabilidade dos resultados deste estudo, os pesquisadores realizaram testes comparativos em 10 amostras coletadas em tubos com e sem EDTA. A variação determinada pela presença do EDTA nos resultados mostrou-se inferior a 10% (dados não publicados). Nessa população febril analisada, as medianas dos níveis de PCT se elevaram progressivamente nas três medidas realizadas, mas não houve diferenças significativas nesses valores em relação à população que não apresentou febre. Considera-se que a apresentação dos resultados é justificável porque os valores de PCT foram analisados sempre de forma comparativa. Entretanto, não se recomenda a utilização dos valores de corte apresentados neste trabalho.

Finalmente, trata-se de estudo unicêntrico, conduzido em um hospital que apresenta, como qualquer outro, características particulares de flora microbiológica, estrutura física, disponibilidade de propedêutica e terapêutica, capacitação de corpo clínico, etc. Assim, os resultados obtidos não podem ser generalizados; *i.e.*, não necessariamente refletem o que ocorreria se fosse conduzido em outro centro do Brasil ou do exterior.

O valor dos marcadores inflamatórios na estratificação de risco do paciente neutropênico febril e no manejo do seu tratamento ainda permanece incerto. Várias perguntas devem ser respondidas para poder-se utilizá-los com segurança na prática clínica. Qual o melhor marcador inflamatório a ser utilizado? Qual o melhor dia da dosagem? A cinética do marcador inflamatório é mais importante do que o seu valor em um único dia isolado? E o valor de corte? Este estudo não foi feito para responder a estas perguntas, mas, sim, para abrir novas perspectivas e questionamentos.

8 CONCLUSÕES

- Em pacientes hematológicos neutropênicos febris, a dosagem de PCT, sTNFRII, IL-8, eotaxina e MCP-1 mostraram-se potencialmente eficazes em prever óbito e necessidade de troca de terapia antimicrobiana nos três primeiros dias de tratamento.
- A avaliação da cinética dos marcadores inflamatórios mostrou-se útil na predição de óbito em pacientes neutropênicos febris.
- Valores de IL-8 dosados no terceiro dia após o início da febre superiores a 217,8 ng/dL associaram-se à necessidade de troca precoce de antibiótico (até 72h) com sens. de 72% e esp. de 88%.
- O delta da IL-8 do terceiro e primeiro dia após início da febre relacionou-se a alto risco de óbito até 28 dias de seguimento, com valor de corte de 321 pg/dL, sens. de 44% e esp. de 93%, bem como o delta da eotaxina com valor de corte de 43,15 ng/dL, sens. 44% e esp. de 93%.
- O delta da eotaxina medida no terceiro dia e no dia inicial da febre associou-se ao óbito dos pacientes até 28 dias de seguimento, com valores de corte de 2,27 ng/dL, sens. de 66,7% e esp de 100%.
- sTNFRII e MCP-1, todos medidos no D3, associaram-se à necessidade de troca precoce de antibiótico (até 72h).
- IP-10, sTNFRI, TNF α , MIP1- α não apresentaram associação com nenhum desfecho avaliado no estudo.
- Nenhum marcador inflamatório obteve relação com bacteremia.

REFERÊNCIAS

AALTO, H. *et al.* Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 23, n. 9, p. 699-704, Sep. 2004.

AKOVA, M. *et al.* Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. **Int J Antimicrob Agents**, v. 13, n. 1, p. 15-9, Sep. 1999.

ANAISSIE, E.J. *et al.* Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Escherichia coli-derived) in cancer patients with fever and neutropenia. **Am J Med**, v. 100, n. 1, p. 17-23, Jan. 1996.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LETRAS. ABL. **Vocabulário ortográfico**. Disponível em: www.academia.org. Acesso em: agosto de 2009.

BAGGIOLINI, M.; DAHINDEN, C.A. CC chemokines in allergic inflammation. **Immunol Today**, v. 15, n. 3, p. 127-33, Mar. 1994.

BAGGIOLINI, M. *et al.* Human chemokines: an update. **Annu Rev Immunol**, v. 15, p. 675-705, 1997.

BANACLOCHE, J.C.P.T.; WALSH, T. Infections in the cancer patient. *In*: (Ed.). **Cancer principles e practice of oncology**: Infections in the cancer patient, v. 2, p. 2569-2615, 2008.

BAZZONI, F. *et al.* Phagocytosing neutrophils produce and release high amounts of the neutrophil-activating peptide 1/interleukin 8. **J Exp Med**, v. 173, n. 3, p. 771-4, Mar., 1991.

BEUTLER, B. Patogenia da febre. *In*: GOLDMAN, J.C. (Ed.). **Cecil textbook of medicine**, patogenia da febre, v.1, p. 1743-1746, 2001.

BLIJLEVENS, N.M. *et al.* Procalcitonin does not discriminate infection from inflammation after allogeneic bone marrow transplantation. **Clin Diagn Lab Immunol**, v. 7, n. 6, p. 889-92, Nov. 2000.

BODEY, G.P. *et al.* Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. **Ann Intern Med**, v. 64, n. 2, p.328-40, Feb. 1966.

BUYUKBERBER, N. *et al.* Cytokine concentrations are not predictive of bacteremia in febrile neutropenic patients. **Med Oncol**, v. 26, n. 1, p.55-61, 2009.

CHARLSON, M.E. *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis**, v. 40, n. 5, p. 373-83, 1987.

CLARK, O.A. *et al.* Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. **J Clin Oncol**, v. 23, n. 18, p. 4198-214, Jun. 20, 2005.

DALE, D.C. *et al.* Chronic neutropenia. Baltimore: **Medicine**, v. 58, n. 2, p. 128-44, Mar. 1979.

De BONT, E.S. *et al.* Procalcitonin: a diagnostic marker of bacterial infection in neutropenic cancer patients with fever? **Infection**, v. 28, n. 6, p. 398-400, Nov-Dec. 2000.

De BONT, E.S. *et al.* Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicaemia among cancer patients with fever and neutropenia. **Br J Haematol**, v. 107, n. 2, p. 375-80, Nov. 1999.

Del FAVERO, A. *et al.* A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. **Clin Infect Dis**, v. 33, n. 8, p. 1295-301, Oct. 15, 2001.

DIEPOLD, M. *et al.* Performance of Interleukin-6 and Interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. **BMC Infect Dis**, v. 8, p. 28. 2008.

DINARELLO, C.A. A resposta de fase aguda. *In*: CECIL, ?? (Ed.). **Tratado de Medicina interna**, v. 2, p. 1746-1747, Apr. 2001.

EI-MAGHRABY, S.M. *et al.* The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 29, n. 3, p.131-6, Mar. 2007.

ENGEL, A. *et al.* An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. **Infection**, v. 26, n. 4, p. 213-21, Jul-Aug. 1998.

ENGEL, A. *et al.* Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. **Scand J Infect Dis**, v. 31, n. 2, p. 185-9, 1999.

ENGERVALL, P. *et al.* Clinical significance of serum cytokine patterns during start of fever in patients with neutropenia. **Br J Haematol**, v. 91, n. 4, p. 838-45, Dec. 1995.

EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC). International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. **J Infect Dis**, v. 163, n. 5, p. 951-8, May 1991.

FEDERAL DRUGS ADMINISTRATION. FDA. **Information for healthcare professionals: cefepime** (marketed as maxipime), 2009. Disponível <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm167254.htm>

FELD, R. *et al.* Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. **J Clin Oncol**, v. 18, n. 21, p. 3690-8, Nov. 1, 2000.

FERREIRA, A.B.H. **Novo Dicionário Aurélio**. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 2001.

FERREIRA, A.M. *et al.* The effect of MCP-1 depletion on chemokine and chemokine-related gene expression: evidence for a complex network in acute inflammation. **Cytokine**, v. 30, n. 2, p. 64-71, Apr. 21, 2005.

FRANÇA, J.L. *et al.* **Manual para normalização de publicações técnico-científicas**. Belo Horizonte: UFMG, 8. ed., 2007.

FREIFELD, A. *et al.* A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. **N Engl J Med**, v. 341, n. 5, p. 305-11, Jul. 29, 1999.

GARDEMBAS-PAIN, M. *et al.* Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. **Ann Oncol**, v. 2, n. 7, p. 485-7, Jul. 1991.

GIAMARELLOU, H. *et al.* Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. **Clin Microbiol Infect**, v. 10, n. 7, p. 628-33, Jul. 2004.

HOTCHKISS, R.S.; KARL, I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **N Engl J Med**, v. 348, n. 2, p. 138-50, Jan. 9, 2003.

HOUAISS, A. **Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa**. Disponível em: www.dicionariohouaiss.com.br. Acesso em julho de 2009.

HUGHES, W.T. *et al.* 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clin Infect Dis**, v. 34, n. 6, p. 730-51, Mar. 15, 2002.

HUGHES, W.T. *et al.* 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, v. 25, n. 3, p. 551-73, Sep. 1997.

JIMENO, A. *et al.* Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. **Cancer**, v. 100, n. 11, p. 2462-9, Jun. 1, 2004.

KARZAI, W. *et al.* Procalcitonin--a new indicator of the systemic response to severe infections. **Infection**, v. 25, n. 6, p. 329-34, Nov-Dec. 1997.

KERN, W.V. *et al.* Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. **N Engl J Med**, v. 341, n. 5, p. 312-8, Jul. 29, 1999.

KERN, W.V. *et al.* Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum: targeting empirical monotherapy versus combination therapy. **Clin Infect Dis**, v. 32, n. 5, p. 832-5, Mar. 2001.

KLASTERSKY, J. *et al.* The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. **J Clin Oncol**, v. 18, n. 16, p. 3038-51, Aug. 2000.

KLASTERSKY, J. *et al.* Effects of the combination of gentamicin and carbenicillin on the bactericidal activity of serum. **J Infect Dis**, v. 125, n. 2, p. 183-6, Feb. 1972.

KRISIUKENIENE, A. *et al.* Smoking affects eotaxin levels in asthma patients. **J Asthma**, v.46, n.5, p. 470-6, Jun 2009

LAMBERTUCCI, J.R. (Ed.) **Febre: diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro, editora? Periódico? 1991.

LAMBERTUCCI, J.R.; RAYES A., N.F. Febre. *In*: (Ed.). *Semiologia médica: as bases do diagnóstico clínico*. Belo Horizonte, **Febre**, v. 1, p.83-99, 1999.

Le MOULLEC, J.M. *et al.* The complete sequence of human preprocalcitonin. **FEBS Lett**, v. 167, n. 1, p. 93-7, Feb. 13, 1984.

LEHRNBECHER, T., *et al.* Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. **Clin Infect Dis**, v.29, n.2, p.414-9, Aug., 1999.

LIAO, F. *et al.* Human Mig chemokine: biochemical and functional characterization. **J Exp Med**, v. 182, n. 5, p. 1301-14, Nov. 1, 1995.

LINK, H. *et al.* Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der

Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). **Ann Hematol**, v. 82 Suppl 2, p. S105-17, Oct. 2003.

LUSTER, A.D.; RAVETCH, J.V. Biochemical characterization of a gamma interferon-inducible cytokine (IP-10). **J Exp Med**, v. 166, n. 4, p. 1084-97, Oct. 1, 1987.

MARTI, F.M. *et al.* Management of febrile neutropenia: ESMO clinical recommendations. **Ann Oncol**, v. 20 Suppl 4, p.166-9, May. 2009.

MARTINEZ-ALBARRAN, M. *et al.* Procalcitonin and C-reactive protein serum levels as markers of infection in a pediatric population with febrile neutropenia and cancer. **Pediatr Hematol Oncol**, v. 26, n. 6, p. 414-25, Sep. 2009.

MASSARO, K.S. *et al.* Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. **BMC Infect Dis**, v. 7, p. 137. 2007.

MARTINS, E. (org.) **Manual de redação e estilo**. São Paulo: Jornal O Estado de São Paulo, 1990.

MERMEL, L.A. *et al.* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. **Clin Infect Dis**, v. 32, n. 9, p. 1249-72, May. 2001.

MULLEN, C.A.; BUCHANAN, G.R. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. **J Clin Oncol**, v. 8, n. 12, p. 1998-2004, Dec. 1990.

MURDOCH, C.; FINN, A. Chemokine receptors and their role in vascular biology. **J Vasc Res**, v. 37, n. 1, p. 1-7, Jan-Feb, 2000.

OKEN, M.M. *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol**, v. 5, n. 6, p. 649-55, Dec. 1982.

ORTEGA, M. *et al.* Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. **Br J Haematol**, v. 126, n. 3, p. 372-6, Aug. 2004.

OUDE, N. *et al.* Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. **J Clin Oncol**, v. 23, n. 30, p. 7437-44, Oct. 20, 2005.

PERSSON, L. *et al.* Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. **Eur J Haematol**, v. 74, n. 4, p. 297-303, Apr. 2005.

PIZZO, P.A. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. **N Engl J Med**, v. 328, n. 18, p. 1323-32, May, 6, 1993.

PIZZO, P.A. Fever in immunocompromised patients. **N Engl J Med**, v. 341, n. 12, p. 893-900, Sep. 16, 1999.

PIZZO, P. *et al.* A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. **N Engl J Med**, v. 315, n. 9, p. 552-8, Aug 28, 1986.

PONATH, P.D. *et al.* Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin. Expression, receptor binding, and functional properties suggest a mechanism for the selective recruitment of eosinophils. **J Clin Invest**, v. 97, n. 3, p. 604-12, Feb. 1, 1996.

RAAD II, C. *et al.* Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. **Cancer**, v. 98, n. 5, p. 1039-47, Sep. 1, 2003.

RAMPHAL, R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? **Clin Infect Dis**, v. 29, n. 3, p. 508-14, Sep. 1999.

RAVAUD, A. *et al.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. **J Clin Oncol**, v. 16, n. 9, p. 2930-6, Sep. 1998.

REINHART, K. *et al.* Markers for sepsis diagnosis: what is useful? **Crit Care Clin**, v. 22, n. 3, p. 503-19, ix-x, Jul., 2006.

RICHARDSON, R.M. *et al.* Regulation of human interleukin-8 receptor A: identification of a phosphorylation site involved in modulating receptor functions. **Biochemistry**, v. 34, n. 43, p. 14193-201, Oct. 31, 1995.

ROBBINS, G.K. Fever in the neutropenic adult cancer with cancer. Disponível em: www.uptodate.org . acesso em 10/10/2009

ROSSI, D.; ZLOTNIK, A. The biology of chemokines and their receptors. **Annu Rev Immunol**, v. 18, p. 217-42, 2000.

ROTHWELL, N.J. CNS regulation of thermogenesis. **Crit Rev Neurobiol**, v. 8, n. 1-2, p. 1-10. 1994.

SALLUSTO, F. *et al.* The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses. **Annu Rev Immunol**, v. 18, p. 593-620. 2000.

SCHALL, T.J.; BACON, K.B. Chemokines, leukocyte trafficking, and inflammation. **Curr Opin Immunol**, v. 6, n. 6, p. 865-73, Dec. 1994.

SCHIMPF, S.C. *et al.* Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. **N Engl J Med**, v. 284, n. 19, p. 1061-5, May 13, 1971.

SCHIMPF, S.C. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. **Am J Med**, v. 80, n. 5C, p. 13-20, May 30, 1986.

SCHIMPF, S.C. *et al.* Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. **Ann Intern Med**, v. 77, n. 5, p. 707-14, Nov. 1972.

SEGAL, B.H.B.; CASPER, C.L.R.. Prevention and treatment of cancer related infection. **NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology**, 2009.

SEPKOWITZ, K.A. *et al.* Empirical therapy for febrile, neutropenic patients: persistence of susceptibility of gram-negative bacilli to aminoglycoside antibiotics. **Clin Infect Dis**, v. 19, n. 4, p. 810-1, Oct. 1994.

SHERRY, B. *et al.* Resolution of the two components of macrophage inflammatory protein 1, and cloning and characterization of one of those components, macrophage inflammatory protein 1 beta. **J Exp Med**, v. 168, n. 6, p. 2251-9, Dec. 1, 1988.

SICKLES, E.A. *et al.* Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. **Arch Intern Med**, v. 135, n. 5, p. 715-9, May 1975.

SMITH, T.J. *et al.* 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 19, p. 3187-205, Jul. 1, 2006.

STRYJEWSKI, G.R. *et al.* Interleukin-6, interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. **Pediatr Crit Care Med**, v. 6, n. 2, p. 129-35, Mar. 2005.

TALCOTT, J.A. *et al.* The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. **Arch Intern Med**, v. 148, n. 12, p. 2561-8, Dec. 1988.

TALCOTT, J.A. *et al.* Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. **J Clin Oncol**, v. 10, n. 2, p. 316-22, Feb. 1992.

TRACEY, K.J.; CERAMI, A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. **Annu Rev Med**, v. 45, p. 491-503, 1994.

UYS, A. *et al.* Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1beta, -6, -8 and -10. **Eur J Cancer Care (Engl)**, v. 16, n. 6, p. 475-83, Nov. 2007.

Van ZEE, K.J. *et al.* Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 89, n. 11, p. 4845-9, Jun. 1, 1992.

VISCOLI, C. *et al.* Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. The International Antimicrobial Therapy

Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). **Eur J Cancer**, v. 30A, n. 4, p. 430-7, 1994.

VOLTARELLI, J.C. (Ed.) **Febre e inflamação**. p. 7-48, 1994.

Von LILIENFELD-TOAL, M. *et al.* Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 23, n. 7, p. 539-44, Jul. 2004.

WADE, J.C. Management of infection in patients with acute leukemia. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 7, n. 1, p. 293-315, Feb. 1993.

WARZOCHA, K. *et al.* Mechanisms of action of the tumor necrosis factor and lymphotoxin ligand-receptor system. **Eur Cytokine Netw**, v. 6, n. 2, p. 83-96, Mar-Apr., 1995.

YAHAV, D. *et al.* Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v. 7, n. 5, p. 338-48, May. 2007.

Yao, T, *et al*/Eotaxin-1,-2 and -3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. **Laryngoscope**, 2009, v.119, n.6, p.1053-9, Jun, 2009

ANEXOS E APÊNDICES

Apêndice A - Termo Livre de Consentimento Esclarecido

Esclarecimentos a respeito do projeto de pesquisa:

**“AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DE DIFERENTES MARCADORES
INFLAMATÓRIOS COMO PREDITORES DE EVOLUÇÃO CLÍNICA E ÓBITO EM
PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS”**

Pacientes portadores de doenças hematológicas, também conhecidas como doenças do sangue, como as leucemias, linfomas e anemias aplásicas, apresentam elevado risco de adquirirem infecções, seja pela própria doença ou pelo tratamento necessário. Em boa parte dos casos, a febre é o único sinal de infecção. Nos pacientes que apresentam febre, aproximadamente metade não tem uma causa identificada, mesmo com a realização de vários exames para esclarecimento. A outra metade tem diagnóstico de infecção, mas nem sempre se consegue determinar qual o microrganismo responsável pela infecção. Naqueles com identificação do agente causador da infecção, as bactérias são responsáveis pela grande maioria dos casos.

Recentemente, novos testes vêm sendo descritos para auxiliar a identificação dos pacientes que apresentam infecção, sendo a maioria realizada com base em exames de sangue. Quanto mais rápido for identificada uma infecção e iniciado o tratamento, melhores são as chances de sucesso. Da mesma forma, se o paciente não tiver alterações sugestivas de infecção, ele será poupado do uso desnecessário de antimicrobianos e antifúngicos e dos seus possíveis efeitos colaterais. Um desses testes é a dosagem de marcadores inflamatórios (IL8, TNF, IL6, IL10, MCP, MIP, Rantes, p55, P75, Eotaxin, IP-10), que apresenta elevação dos seus valores quando ocorre infecção e a diminuição dos seus níveis indicando melhora da infecção.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que avalia a utilidade da dosagem desses marcadores inflamatórios na identificação de processos infecciosos e sua melhora. O objetivo é estudar se a utilização da dosagem no sangue desses marcadores em pacientes com redução do número

de leucócitos (células brancas do sangue, responsáveis pela defesa do organismo) consegue identificar rapidamente a presença de infecções e sua evolução clínica. Toda a pesquisa será custeada pelos pesquisadores e pelo Laboratório de Imunofarmacologia do Departamento de Bioquímica e Imunologia do ICB. Logo, para você participar, não será necessário qualquer pagamento.

Seu nome ou qualquer outra identificação não será utilizada, de forma que você permanecerá anônimo durante toda a pesquisa.

Serão realizados procedimentos de acordo com a indicação do seu médico a partir de amostras de sangue coletadas de rotina para o seu tratamento. Você será submetido aos exames normalmente indicados, como radiografia do tórax, tomografia computadorizada do tórax, coleta de sangue, urina ou secreções (se presentes). Você será informado sobre todos os procedimentos realizados e poderá se recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo de seu tratamento. Esses procedimentos apresentam riscos habituais relativos à coleta de amostras, como hematomas, sem que haja risco de vida, e caso os apresente você receberá o devido tratamento. Será retirado um máximo de 4 mL de sangue em cada coleta, quantidade que não o prejudicará nem ao seu tratamento. O volume máximo de sangue que poderá ser retirado durante todo o estudo corresponde a 56 mL (aproximadamente o volume equivalente a uma xícara de cafézinho). O volume retirado não causará qualquer prejuízo para você, uma vez que possuímos cerca de 5 litros de sangue circulante. Nenhum desses exames irá retardar a sua avaliação ou o início do tratamento pelo seu médico e qualquer conduta só será realizada se aprovado pela equipe responsável pelo seu tratamento.

A sua participação na pesquisa não influenciará no seu tratamento, mas será de muita importância para descobertas em relação ao tratamento de infecções, podendo ajudar futuramente outras pessoas com problemas semelhantes aos seus.

Eu, _____, concordo em participar deste estudo diante do que me foi esclarecido.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Ass. do paciente: _____

Ass. do pesquisador: _____

Prof. Henrique Neves da Silva Bittencourt
Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.
Leticia Carvalho Neuenschwander

Telefone de contato: 3409.9192/9489
Comitê de Ética UFMG: Unidade Administrativa II (prédio da FUNDEP),
2º andar, sala 2005 - CEP 31270-901 – Telefone: 34094592- BH/MG

Apêndice B - Formulário de coleta de dados dos pacientes neutropênicos febris incluídos no estudo “Avaliação prospectiva de diferentes marcadores inflamatórios como preditores de evolução clínica e óbito em pacientes neutropênicos febris”

FORMULÁRIO DOS PACIENTES NEUTROPÊNICOS

AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DE DIFERENTES MARCADORES INFLAMATÓRIOS COMO PREDITORES DE EVOLUÇÃO CLÍNICA E ÓBITO EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS

Dr^a. Leticia Carvalho: 86614931. Dr^a. Ana Flávia Tiburcio: 99685507. Dr. Henrique Bittencourt: 93091658

Data Inclusão ____/____/____

1-Dados de identificação

Nome:	Leito: _____
Número no Estudo 1: ____/1	Número no Estudo 2: ____/2
Data nascimento: ____/____/____	RG SAME:
Sexo: () 1 - F 2 - M	Tel:

2- Check list critério de inclusão no estudo

Idade >= 18 anos	Sim ()	Não ()
Neutropenia febril	Sim ()	Não ()
Previsão de > 6 dias de neutropenia	Sim ()	Não ()
Assinatura consentimento informado	Sim ()	Não ()

3- Check list Coleta do material da pesquisa

Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Coleta														
Dia	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Coleta														

4- Dados da doença de base

Doença de base ()	1-LLA 2-LMA 3-SMD 4-MM 5-LH 6-LNH 7- A. aplásica 9- Outros: _____			
Situação da doença à internação: () 1 – Remissão 2 – Em atividade				
Data Diagnóstico ____/____/____	Data Internação atual ____/____/____		Data alta ____/____/____	Data óbito ____/____/____
Quimioterápicos	Data do último ciclo: 1º dia: ____/____/____ último dia: ____/____/____			
Asparaginase ()	Bleomicina ()	Carboplatina ()	Ciclofosfamida ()	Cisplatina ()
Citarabina ()	Clorambucil ()	Dactinomicina ()	Daunorubicina ()	Dexametasona ()
Doxorrubicina ()	Epirubicina ()	Etoposide ()	Fludarabina ()	Gemcitabina ()
Busulfano ()	Carmustina ()	Imatinibe ()	Vinblastina ()	Mercaptopurina ()
Hidroxiureia ()	Idarrubicina ()	Ifosfamida ()	Melfalano VO ()	Melfalano IV ()
Metotrexato ()	Prednisona ()	Rituximabe ()	Talidomida ()	Vincristina ()
Mitoxantrone ()	Outros ():			

Internou-se neutropênico e irá fazer QT:

Data do início de QT pós-internação: 1º dia: __/__/__ último dia: __/__/__

Quimioterápicos	Data do último ciclo: 1º dia: __/__/__ último dia: __/__/__			
Asparaginase ()	Bleomicina ()	Carboplatina ()	Ciclofosfamida ()	Cisplatina ()
Citarabina ()	Clorambucil ()	Dactinomicina ()	Daunorubicina ()	Dexametasona ()
Doxorrubicina ()	Epirubicina ()	Etoposide ()	Fludarabina ()	Gemcitabina ()
Busulfano ()	Carmustina ()	Imatinibe ()	Vinblastina ()	Mercaptopurina ()
Hidroxiureia ()	Idarrubicina ()	Ifosfamida ()	Melfalano VO ()	Melfalano IV ()
Metotrexato ()	Prednisona ()	Rituximabe ()	Talidomida ()	Vincristina ()
Mitoxantrone ()	Outros ():			

Outros medicamentos / transplante – está previstos abaixo

Uso ATB profilático prévio () 1 – Sim 2 – Não Qual/Quais: _____ Uso ATB profilático após neutropenia () 1 – Sim 2 – Não Qual/Quais: _____
Uso G-CSF () 1 – Sim 2 – Não Data início __/__/__ Data término __/__/__
Transplante () 1–AutoTMO 2- AloTMO aparentado 3 – aloTMO não-aparent. 9 – Não Data __/__/__
Fonte células () 1 – MO 2 – CTP 4 – Cordão umbilical 9 – N/A
Compatibilidade HLA () 1 – compatível 2 – Não-compatível 9 – N/A
Profilaxia DECH () 1 – CSA 2 – MTX 4 – MMF 8 – Tacrolimus 16 – Corticoide 32 – ATG 64 – Alemtuzumab

5- Classificação socioeconômica (Tabela 01) Classe: _____**Pontuação** _____ **Escolaridade** _____**6- Escore de risco pela MASCC (Tabela 02) Pontuação:** _____ **Total:** _____**7- Escala de comorbidade – Charlson modificada (ver Tabela 03) Pontuação:** _____

COMORBIDADE	ESCORE	PONTOS	COMORBIDADE	ESCORE	PONTOS
Arritmia	1		Doença Hepática Leve	1	
Doenças Cardiovasculares Degenerativas	1		Doença Hepática Grave	3	
Doença Valvar Cardíaca	3		Doença Renal	2	
Hipertensão Arterial	0		Doença Renal Leve	0	
Diabetes Mellitus	1		Doença Inflamatória Intestinal	1	
Diabetes Mellitus	0		Doença Reumatológica	2	
Doença Cérebro-vascular	1		Tumores Sólidos	3	
Obesidade	1		Infecção	1	
Sobrepeso	0		Úlcera Péptica	2	
Doença Pulmonar Leve	2		Distúrbio Psiquiátrico	1	
Doença Pulmonar Grave	3				
TOTAL:					

Peso: _____ **Altura:** _____ **SCA:** _____

8 Avaliação clínica inicial

Escala ECOG - Performance Scale Pontuação: _____			
Dados vitais do pico febril	PA	FC	FR
Pele e fâneros: 1- SIM 2- NÃO			
Mucosite ()	Graduar de 0 a 4 conforme Classificação CTC (ver tabela 05) 9 se não avaliado ()		
Abcesso ()	Celulite ()	Erisipela ()	Infecção cateter central () Flebite ()
Aparelho respiratório. 1- SIM 2- NÃO			
Tosse ()	Expectoração ()	Gotejamento nasal ()	Dispneia ()
Aparelho urinário . 1- SIM 2- NÃO			
Algúria ()	Disúria ()	Polaciúria ()	
Sistema neurológico . 1- SIM 2- NÃO			
Cefaleia ()	Rigidez nuca ()	Confusão mental ()	Sintomas de <i>delirium</i> ()

9- Curva térmica data início da febre ___ / ___ / ___ Hora: _____

	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14
M															
T															
N															
	D15	D16	D17	D18	D19	D20	D21	D22	D23	D24	D25	D26	D27	D28	
M															
T															
N															

10- Avaliação Laboratorial

NEUT*: Segmentado + Bastão + Metamielócito

	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9
GL										
NEUT*										
LINFO										
MONO										
HB										
PLAQ										
Outros:										

15- Antibioticoterapia:

Antibiótico (ver Tabela 07)	Data do início/ <u>HORA</u>	Término	Razão troca ATB (*)	Sítio de infecção (ver Tabela 07)
			()	
			()	
			()	
			()	
			()	
			()	
			()	
			()	
			()	
			()	

- (*)1: Falência terapêutica
 2: Persistência da febre
 3: Guiado por cultura
 4: Efeitos adversos
 5: Outros

Apêndice C - Tabelas de resultados observados em 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009

TABELA 9

Classificação dos 15 episódios de neutropenia febril submetidos a transplante de medula óssea quanto ao tipo de transplante, fonte de células, profilaxia doença enxerto contra hospedeiro e HLA

PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA		
	Frequência (%)	Frequência válida (100%)
Tipo de transplante		
Auto TMO	6 (40%)	40%
ALO TMO aparentado	7 (46%)	46%
ALO TMO não aparentado	2 (13%)	13%
Fonte de célula		
MO	1 (6,7%)	6,7%
CTP	12 (80%)	80%
Cordão umbilical	1 (6,7%)	6,7%
Não se aplica	1 (6,7%)	6,7%
HLA		
Compatível	12 (80%)	86%
Não-compatível	1 (6,7%)	7%
Não se aplica	1 (6,7%)	7%
Profilaxia DECH		
CSA	2 (13%)	13%
MTX + CSA	5 (33%)	33%
MMF + CSA	1 (6,7%)	6,7%
Não se aplica	7 (46%)	46%

CSA Ciclosporina, MMF micofenolato mofetil, MTX Metrotexate, MO Medula óssea, CTP Célula-tronco periférica.

TABELA 10

Mediana, mínimo e máximo de sTNFRII (D1), PCT (D0), Δ IL-8, (D1-D3), Δ Eotax (D1-D3) em 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009. Comparação de pacientes que faleceram e sobreviveram após observação por até 28 dias

MARCADOR INFLAMATÓRIO	ÓBITOS	NÚMERO PACIENTES	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
sTNFRII- D1	Sim	9	4435,45	3245,74	7055,10
	Não	26	3699,61	1555,91	5902,92
PCT D0	Sim	6	4,32	0,01	84,23
	Não	18	0,06	0,01	1,68
Δ IL8 (D1D3)	Sim	9	288,74	-120,08	17118,26
	Não	26	-1,98	-1552,85	407,83
Δ Eotax (D1 D3)	Sim	9	29,64	-44,80	231,50
	Não	26	-12,34	-685,72	87,46

TABELA 11

Mediana, mínimo e máximo de de sTNFRII (D3), MIP-1 (D3), e IL-8 em 37 episódios de neutropenia febril ocorridos em 27 pacientes internados no HC-UFMG entre setembro de 2008 e março de 2009: comparação da necessidade de troca de terapia antimicrobiana nos primeiros três dias de tratamento

MARCADOR INFLAMATÓRIO	TROCA ATB	NÚMERO PACIENTES	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
sTNFR-II D3	Sim	11	411.18600	2283.7460	11440.2300
	Não	24	3313211000	1569.5620	5777.6880
MIP1-D3	Sim	11	124379000	.0000	307.1740
	Não	24	52101000	.0000	1476.3340
IL8 D3	Sim	11	291355000	9.3350	25223.500
	Não	24	92637500	.0000	4457.0320

Anexo A - Classificação socioeconômica – Classificação Brasil 2008

Posse de itens

Quantidade de Itens						PONTOS
	0	1	2	3	4 ou +	
TV em cores	0	1	2	3	4	
Rádio	0	1	2	3	4	
Banheiro	0	4	5	6	7	
Automóvel	0	4	7	9	9	
Empregada mensalista	0	3	4	4	4	
Máquina de lavar	0	2	2	2	2	
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2	
Geladeira	0	4	4	4	4	
Freezer (ou aparelho duplex)	0	2	2	2	2	
SUBTOTAL						

Grau de Instrução do Chefe de Família

	PONTOS
Analfabeto / até 3ª série ensino fundamental	0
4ª série fundamental	1
Fundamental completo (até 8ª série)	2
Médio completo (1º, 2º e 3º Científico)	4
Superior completo (Faculdade completa)	8
SUBTOTAL	

TOTAL GERAL

Classificação Geral

Classe	
A1	42-46
A2	35-41
B1	29-34
B2	23-28
C1	18-22
C2	14-17
D	8 - 13
E	0 - 7

Escala de Comorbidade – Charlson modificada:

COMORBIDADE	DEFINIÇÃO	ESCORE
Arritmia	FA; <i>Flutter</i> ; Doença do Nó Sinusal; Arritmias Ventriculares	1
Doenças Cardiovasculares Degenerativas	DAC (acometendo 1 ou mais vasos com necessidade de tratamento, <i>stent</i> ou <i>bypass</i>); IAM; ICC; FE ≤ 50%	1
Doença Valvar Cardíaca	Exceto prolapso de valva mitral	3
Hipertensão Arterial	Qualquer Estágio	0
Diabetes <i>Mellitus</i>	Com necessidade de tratamento medicamentoso	1
Diabetes <i>Mellitus</i>	Controle com dieta	0
Doença Cérebro-vascular	AIT; AVC	1
Obesidade	IMC >35 Kg/ m ² (peso / altura ²)	1
Sobrepeso	IMC: 25 a 35 Kg/ m ² (peso / altura ²)	0
Doença Pulmonar Leve	Dispneia aos Mínimos Esforços; VEF1 entre 66 a 80%	2
Doença Pulmonar Grave	VEF1 ≤65%; Dispneia ao Repouso; Necessidade de Oxigenioterapia	3
Doença Hepática Leve	Hepatite Crônica; BT: 0,7 a 1; TGO: 34 a 87; TGP: 28 a 70	1
Doença Hepática Grave	Cirrose Hepática; BT >1; TGO >87; TGP >70	3
Doença Renal	Cr >2; Terapia Dialítica; Transplante Renal Prévio	2
Doença Renal Leve	Cr: 1,3 a 2	0
Doença Inflamatória Intestinal	<i>Crohn</i> ou RCU	1
Doença Reumatológica	LES; AR; DMTC; Polimiosite; Dermatopolimiosite; Polimialgia Reumática.	2
Tumores Sólidos	Tratamento prévio para tumores , em qualquer época, exceto para tumores de pele não melanoma	3
Infecção	Com necessidade de continuidade do tratamento após início de QT.	1
Úlcera Péptica	Com necessidade de tratamento	2
Distúrbio Psiquiátrico	Depressão; Ansiedade	1
TOTAL:		

Escala de ECOG/Performance *status*:

Grau	ECOG
0	Ativo. Capaz de realizar todas as tarefas que fazia antes da doença, sem restrição.
1	Incapaz de realizar atividade física extenuante, mas independente para as atividades de vida diária, como trabalhar e fazer domésticos leves.
2	É ambulatória, realiza os cuidados próprios de higiene, porém incapaz de realizar qualquer atividade no trabalho. Permanece mais de 50% do tempo de pé.
3	Capaz de realizar somente os mínimos cuidados de higiene própria. Confinado ao leito/cadeira mais de 50% do tempo.
4	Completamente incapaz. Não realiza nenhum cuidado próprio de higiene. Totalmente confinado ao leito/cadeira.
5	Óbito

