



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

NATALLY LEITE DE CASTRO

Fatores relacionados à mortalidade em pacientes pediátricos com neutropenia febril

Aracaju
2015

NATALLY LEITE DE CASTRO

Fatores relacionados à mortalidade em pacientes pediátricos com neutropenia febril

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Medicina, pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Rosana Cipolotti

Aracaju
2015

NATALLY LEITE DE CASTRO

Fatores relacionados à mortalidade em pacientes pediátricos com neutropenia febril

Autor: **Natally Leite de Castro**

Orientadora: **Profª Drª Rosana Cipolotti**

Aracaju
2015

ABREVIATURAS

CVC- Cateter Venoso Central

LLA- Leucemia Linfóide Aguda

LMA- Leucemia Mielóide Aguda

NF- Neutropenia Febril

SUMÁRIO

1	REVISÃO DA LITERATURA	5
1.1	CÂNCER PEDIÁTRICO	5
1.2	NEUTROPENIA FEBRIL	6
1.2.1	COMPLICAÇÕES DA NEUTROPENIA FEBRIL	7
1.3	INFECÇÃO	8
1.3.1	PROFILAXIA	9
1.3.2	FATORES DE RISCO	10
1.3.3	TRATAMENTO DA INFECÇÃO	10
1.3.4	PRECAUÇÕES AMBIENTAIS	11
1.4	JUSTIFICATIVA	11
1.5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	11
2	NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA	14
3	ARTIGO ORIGINAL	24
4	APÊNDICE	40

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 CÂNCER PEDIÁTRICO

O câncer infantil configura-se como uma das principais causas de óbito por doenças em crianças maiores de um ano, apesar de ser raro, correspondendo a menos de 3% das neoplasias malignas (CARAN et al, 2013).

Seu diagnóstico precoce é usualmente difícil de ser realizado, uma vez que os sinais e sintomas das neoplasias malignas são relativamente inespecíficos e mimetizam uma variedade de outras doenças frequentes na criança (CARAN et al, 2013). Contudo, por meio de anamnese e exame físico detalhados é possível flagrar a doença ainda incipiente (RODRIGUES et al, 2013). Em comparação aos tumores em adultos, os infantis tendem a apresentar menores períodos de latência, ser agressivamente invasivos e responder melhor à quimioterapia (BRAGA et al, 2002).

A faixa etária pediátrica mais propensa ao desenvolvimento de neoplasia maligna é de 0 a 4 anos de idade. Linfomas, carcinomas e tumores ósseos, por sua vez, predominam em crianças entre 10 e 14 anos. Nas crianças de 0 a 14 anos a leucemia linfóide aguda (LLA) é o tipo mais comum de tumor e corresponde a 25% de todas as neoplasias. O tumor de sistema nervoso central (SNC) é o segundo e o linfoma, o terceiro em frequência. Em relação aos tumores sólidos extracranianos, destaca-se o neuroblastoma, seguido do tumor renal de Wilms e dos sarcomas (CARAN et al, 2013).

O câncer infantil corresponde de 2% a 3% de todas as neoplasias no Brasil e, na América Latina, de 0,5% a 3% do total de todas as neoplasias malignas. No Brasil, o câncer infantil é a segunda causa de óbito, estando atrás somente de mortes por causas externas (BRAGA et al, 2002; SILVA et al, 2012; RODRIGUES et al, 2013).

A sobrevida de pacientes com câncer depende principalmente do estadió da doença ao diagnóstico, da localização do tumor, da histologia e de sua biologia. Nos últimos anos tem-se observado uma melhora da sobrevida para todos os tipos de tumor, com a formação de equipes multidisciplinares e grupos cooperativos no Brasil, atingindo taxas semelhantes aos países desenvolvidos (SILVA et al, 2012; RODRIGUES et al, 2013).

Os tratamentos quimioterápicos, porém, comumente cursam com uma complicação potencialmente fatal: a neutropenia febril. Esta culmina com infecção, que pode progredir rapidamente, se não for instituída, de imediato, uma antibioticoterapia profilática (VILLAFUERTE-GUTIERREZ et al, 2014).

1.2 NEUTROPENIA FEBRIL

Neutropenia febril (NF) é definida como presença de febre em um paciente imunocomprometido, na vigência de neutropenia (MORGAN et al, 2014). Neutropenia, por sua vez, refere-se à contagem total de neutrófilos $< 1000/\mu\text{L}$, ou $< 500/\mu\text{L}$, com tendência de queda. A gravidade da neutropenia, que corresponde a um maior risco infeccioso, é ainda maior quando a contagem global ≤ 100 neutrófilos/ μL , e quando a neutropenia é prolongada, com duração maior que 7 dias (MENDES et al, 2007; VILLAFUERTE-GUTIERREZ et al, 2014; TERANISHI et al, 2014).

No contexto da neutropenia, entende-se por febre uma medida única de temperatura oral $\geq 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, ou uma temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1 hora contínua ou em dois episódios com intervalo de, pelo menos, 12 horas. Além das causas infecciosas, deve-se considerar as causas não-infecciosas de febre, como aquelas decorrentes do uso de hemoderivados, fatores estimuladores de colônias de granulócitos, medicamentos e doença tumoral ativa (MENDES et al, 2007; FREIFELD et al, 2011; TERANISHI et al, 2014). Entretanto, sabe-se que um paciente neutropênico pode ser infectado ainda que esteja subfebril ou afebril (VILLAFUERTE-GUTIERREZ et al, 2014).

A NF é uma complicação comum da quimioterapia na oncologia pediátrica e acomete cerca de um terço dos episódios de neutropenia, a uma taxa de 0,75 episódios para cada 30 dias de risco (BERTUCH et al, 2009; MORGAN et al, 2014; MEISENBERG et al, 2015). A depender da intensidade do protocolo quimioterápico, a NF é potencialmente fatal. Febre em pacientes neutropênicos é considerada uma emergência médica, uma vez que a infecção pode progredir rapidamente, caso um tratamento com antibióticos de amplo espectro não seja instituído na primeira hora de febre (VILLAFUERTE-GUTIERREZ et al, 2014).

Até 75% dos pacientes com NF morrem antes da introdução da terapia empírica. Por isso a importância do protocolo para conduta em casos de NF da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, por fornecer critérios para a identificação dos pacientes que precisam iniciar de imediato a antibioticoterapia empírica (TERANISHI et al, 2014). O tempo prolongado até a administração de antibióticos na NF está associado a aumento do tempo de permanência hospitalar e a piores resultados (KENG et al, 2015).

Ao longo das décadas, mudanças significativas no espectro de microrganismos e em seu padrão de suscetibilidade foram observadas. Nas décadas de 1950 e 1960, o *Staphylococcus*

aureus foi o microorganismo mais frequentemente isolado, sendo depois substituído por bactérias Gram negativas, incluindo *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella*.

O isolamento do agente microbiano ou a melhor definição do sítio de infecção costumavam ser aguardados para o início do tratamento de pacientes com NF no início da década de 1970. Nos anos de 70 e 80, por sua vez, a hospitalização com uso empírico e precoce de antibióticos de amplo espectro foi responsável por uma drástica redução da mortalidade (BELLESSO et al, 2010; SOLIS et al, 2012).

O reaparecimento dos organismos Gram positivos em pacientes neutropênicos foi evidenciado a partir de 1980. *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas resistentes à meticilina), *Staphylococcus coagulase negativos*, *Enterococcus spp.* (incluindo cepas resistentes à vancomicina), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus* do grupo *viridans* são os patógenos Gram positivos mais isolados recentemente. Já os Gram negativos resistentes a drogas mais comumente isolados são: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* e *Stenotrophomonas maltophilia*. Portanto, a antibioticoterapia de amplo espectro confere resultados positivos em bactérias multiresistentes, tanto Gram positivas, quanto Gram negativas (IRFAN et al, 2008; BELLESSO et al, 2010; VILLAFUERTE-GUTIERREZ et al, 2014).

Idade, presença de comorbidades, duração e gravidade da neutropenia, presença ou ausência de hemoculturas positivas ou qualquer infecção documentada são características individuais que influenciam os resultados de uma NF (MEISENBERG et al, 2015). Logo, faz-se necessário considerar tais questões específicas, a fim de ser segura a abordagem clínica da neutropenia febril em oncologia pediátrica (MENDES et al, 2007).

1.2.1 COMPLICAÇÕES DA NEUTROPENIA FEBRIL

A complicação mais comum de pacientes neutropênicos é a infecção, que muitas vezes requer internação imediata, para rápida avaliação e introdução de antibioticoterapia venosa. O prognóstico e o tratamento indicado são ditados pelo grau de risco para complicações da neutropenia febril.

De acordo com a diretriz da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) são considerados pacientes de baixo risco aqueles com contagem de neutrófilos < 500 células/microL por menos de 7 dias e aqueles sem comorbidades ou evidência significativa de disfunção hepática ou renal. Pacientes de alto risco, por sua vez, são aqueles com contagem

de neutrófilos < 500 células/microL por mais de 7 dias e aqueles com comorbidades ou qualquer evidência de disfunção hepática ou renal (VILLAFUERTE-GUTIERREZ et al, 2014).

Casos de neutropenia grave ou prolongada costumam cursar com atraso ou interrupção no tratamento quimioterápico, com maior predisposição para choque séptico e disfunção de órgãos e sistemas, que requerem cuidados intensivos. Além de casos de choque séptico e disfunção de órgãos e sistemas, a terapia intensiva é indicada diante de temperatura > 39 °C, hemocultura positiva e tempo de enchimento capilar prolongado (MENDES et al, 2007).

O tipo da neoplasia maligna, seu estadiamento e tratamento influenciam na predisposição para quadros sépticos. Linfoma e leucemia predispõem mais a sepse, quando comparados aos tumores sólidos, talvez pelo uso de terapia mieloablativa mais agressiva. Protocolos intensivos de quimioterapia conferem seis vezes mais chances de a criança desenvolver sepse, em comparação aos protocolos mais conservadores. (MENDES et al, 2007; WANG et al, 2014).

1.3 INFECÇÃO

O tratamento quimioterápico em crianças tem a infecção como complicação comum. O risco de infecções bacteriana e fúngica é inversamente proporcional à contagem de neutrófilos e diretamente proporcional ao período de neutropenia (BELLESSO et al, 2010). As infecções por vírus respiratórios também são causas possíveis de febre em crianças com NF, já que essa é a etiologia de febre mais frequente em crianças saudáveis (ALVARES et al, 2014).

A infecção pode advir da própria doença oncológica, da imunodeficiência causada pelo tratamento quimioterápico, de neutropenia grave e do uso de cateter venoso central. Grupos de risco para o desenvolvimento de sepse são identificados a partir da intensidade da quimioterapia e da duração da febre em pacientes oncológicos neutropênicos (TANAKA et al, 2009; BARTHOLOMEW et al, 2015).

A incidência de infecção varia entre 24 e 60%, caso a contagem de neutrófilos seja inferior a 100 células/ μ l, e dispara para 100%, caso a duração da neutropenia seja superior a três semanas. Diagnóstico prévio de choque séptico, rápida identificação do patógeno causador e início imediato da terapia antimicrobiana têm impacto significativo na mortalidade. O atraso no início da antibioticoterapia, quando a hipotensão já está instalada, associa-se a uma redução da sobrevida em 7,6% por hora (IDELEVICH et al, 2014).

A taxa de bacteremia varia entre 10 e 27% em crianças neutropênicas com neoplasias malignas. Apesar de no passado as bactérias Gram negativas serem as mais comumente isoladas nesses casos, a bacteremia é causada por *Streptococcus viridans* entre 18 e 29% desses pacientes (HAN et al, 2013). Embora o uso de cateter venoso central (CVC) tenha contribuído bastante no tratamento, ele representa risco de infecção. Antes de seu uso, menos de 1% dos episódios de febre em pacientes oncológicos não neutropênicos eram suscetíveis a desenvolver bacteremia (BARTHOLOMEW et al, 2015).

Diarreia e enterocolite neutropênica são as complicações abdominais mais comuns em pacientes neutropênicos e têm o *Clostridium difficile* como patógeno mais frequentemente identificado. Outros fatores associados incluem o uso prévio de antibióticos ou agentes antineoplásicos, como fluoropirimidinas, cloridrato de irinotecano, metotrexato ou cisplatina.

A enterocolite neutropênica, que pode estar associada a taxas de mortalidade igual ou superior a 50%, tem patogênese multifatorial. Danos à barreira da mucosa são exacerbados por infecções bacterianas, fúngicas e virais, após a administração de agentes citotóxicos. Tais patógenos podem invadir a corrente sanguínea após penetração na parede intestinal de pacientes imunocomprometidos (VEHRESCHILD et al, 2011).

Recentemente houve melhorias na profilaxia e no tratamento das infecções, porém, a taxa de mortalidade por causas infecciosas entre as crianças ainda é de 3% (TANAKA et al, 2009). A diminuição na incidência de infecção, por meio do reconhecimento de fatores de risco e abordagem precoce, permitiria melhor qualidade de vida durante o tratamento quimioterápico e uma menor morbidade (AFZAL; TANAKA et al, 2009; BARTHOLOMEW et al, 2015).

1.3.1 PROFILAXIA

Estudos demonstram que a prevenção primária com antibióticos reduz a incidência de infecções bacterianas, as quais são a principal causa de morbimortalidade em pacientes neutropênicos em tratamento quimioterápico.

A profilaxia com Fluoroquinolona é indicada para casos em que a neutropenia se mantém por mais de sete dias. Segundo algumas metanálises, a profilaxia com tal classe de antibióticos pode reduzir a mortalidade global, a bacteremia e a incidência de febre em pacientes neutropênicos com risco moderado a grave (VILLAFUERTE-GUTIERREZ et al, 2014).

Comparada à profilaxia com Sulfametoxazol-Trimetoprima, a escolha por quinolonas é associada a menos efeitos colaterais. Ademais, alguns estudos não evidenciam o aparecimento

de Gram-negativos resistentes, isolados de hemoculturas de pacientes com neutropenia febril, apesar de a emergência de bactérias resistentes a quinolonas ser algo temido (VILLAFUERTE-GUTIERREZ et al, 2014).

1.3.2 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco incluem a duração e a intensidade da neutropenia, a duração da febre, o estado da doença de base no momento da avaliação, a intensidade da quimioterapia de utilização recente, o uso de antibioticoterapia profilática, os defeitos nas imunidades celular e humoral, além da presença de cateter venoso (MENDES et al, 2007; FREIFELD et al, 2011; BARTHOLOMEW et al, 2015).

1.3.3 TRATAMENTO DA INFECÇÃO

O tratamento empírico é significativo na redução de morbimortalidade por neutropenia febril em pacientes oncológicos (VEHRESCHILD et al, 2011). Entretanto, previamente à antibioticoterapia empírica devem-se coletar amostras sanguíneas e solicitar culturas de outros sítios suspeitos para infecção. As coletas de amostras sanguíneas devem ser simultâneas e de, no mínimo, dois sítios. Se houver CVC, deve-se colher sangue dos dois lumens do cateter e de uma veia periférica (IDSA Guidelines, 2011).

Pacientes de baixo risco podem receber inicialmente antibioticoterapia por via oral ou venosa em clínica ou hospital. A via de administração pode ser modificada, se encontrados critérios clínicos específicos. Já os pacientes que apresentam neutropenia afebril e que têm sinais e sintomas sugestivos de infecção devem ser tratados como pacientes de alto risco (FREIFELD et al, 2011). A hospitalização para tratamento com antibioticoterapia empírica venosa é indicada para esses pacientes. Inicialmente, aconselha-se o emprego de monoterapia com Cefepime, Carbapenêmico (Meropenem ou Imipenem) ou Piperacilina–Tazobactam.

Outros antibióticos, como Aminoglicosídeos, Fluoroquinolonas ou Vancomicina, podem ser adicionados ao tratamento inicial, para manejo de complicações, como hipotensão e pneumonia, ou ainda se houver suspeita ou comprovação de resistência antimicrobiana. Vancomicina apresenta indicações específicas: suspeita de infecção de pele, partes moles ou cateter, instabilidade hemodinâmica ou pneumonia (IDSA *Guidelines*, 2011), e que profilaxia com Fluoroquinolona contraindica terapia empírica com essa mesma classe medicamentosa (FREIFELD et al, 2011).

Modificações no tratamento empírico inicial são justificadas por risco de infecção e presenças de instabilidade hemodinâmica ou de cultura positiva para uma determinada bactéria resistente. Se *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina for isolado, recomenda-se o uso adicional de Vancomicina, Linezolida ou Daptomicina. Linezolida ou Daptomicina, por sua vez, devem ser acrescentadas já de início, quando diante de *Enterococcus* resistente a Vancomicina. Já um carbapenêmico deve ser adicionado previamente, caso uma B-lactamase de espectro estendido seja identificada (FREIFELD et al, 2011).

1.3.4 PRECAUÇÕES AMBIENTAIS

Ao lidar com pacientes com neutropenia febril, faz-se necessário ter algumas precauções ambientais. Além da higienização das mãos, que é o meio mais eficaz de prevenção à transmissão de infecções, as precauções padrão de barreira devem ser seguidas para todos os pacientes. O isolamento específico de infecção deve ser utilizado para pacientes com certos sinais ou sintomas. Devem-se colocar em quartos privativos os pacientes que receberam transplante hematopoiético de células tronco (FREIFELD et al,2011).

1.4 JUSTIFICATIVA

Diversos estudos demonstram que pacientes em tratamento quimioterápico estão sujeitos a infecção, devido à predisposição à supressão celular. Embora a ocorrência de NF seja um achado frequente durante tal tratamento, seu impacto na morbimortalidade de crianças e adolescentes requer mais estudos.

1.5 REFERÊNCIAS

AFZAL, S. et al. Risk Factors for Infection-Related Outcomes During Induction Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Pediatr Infect Dis J**, v. 28, p. 1064-1068, 2009.

ALVARES, P.A. et al. Coronaviruses in children with febrile neutropenia. **Braz J Infect Dis**, v. 18, n. 1, p. 98-99, 2014.

BARTHOLOMEW, F. et al. Evaluation of Febrile, Nonneutropenic Pediatric Oncology Patients with Central Venous Catheters Who Are Not Given Empiric Antibiotics. **J Pediatr**, v. 166, p. 157-162, 2015.

BELLESO, M.; COSTA, S.F.; CHAMONE, D.A.F.; DORLHIAC-LLACER, P.E. Screening for the outpatient treatment of febrile neutropenia. **Rev Bras Hematol Hemoter**. v.32, n. 5, p. 402-408, 2010.

BRAGA, P.E.; LATORRE, M.R.D.O. ; CURADO, M.P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 18, n. 1, p. 33-44, jan-fev. 2002.

CARAN, E. M. M.; LUISI, F.A.V.; PIRES, A.L. Câncer na infância. **Pediatr. mod**, v. 49, n. 1, 2013.

CROKAERT, F. Febrile neutropenia in children. **Int J Antimicrob Agent**. v. 16, p. 173–176, 2000.

DÍAZ-PEDROCHE, C.; SALAVERT, M.; AGUADO, J.M. Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico. **Rev Esp Quimioterap**, v. 19, p. 117-129, 2006.

FREIFELD, A.G. et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **IDSA Guideline**, v. 52, n.4, p.56–93, 2011.

FREY, M.T. et al. Infecciones por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: Estudio prospectivo. **Rev Chil Infect**, v. 23, n. 2, p. 118-123, 2006.

HAN, S.B. et al. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of viridans streptococcal bacteremia during febrile neutropenia in patients with hematologic malignancies: a comparison between adults and children. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, p. 273, 2013.

IDLEVICH, E.A. et al. Impact of multiplex PCR on antimicrobial treatment in febrile neutropenia: a randomized controlled study. **Med Microbiol Immunol**, v. 204, n. 5, p. 585-592, 2015.

IRFAN, S. et al. Emergence of Carbapenem resistant Gram negative and vancomycin resistant Gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients: A descriptive study. **BMC Infectious Diseases**, v. 8, p. 80, 2008.

KENG, M.K. et al. Reducing Time to Antibiotic Administration for Febrile Neutropenia in the Emergency Department. **J Oncol Pract**. 2015.

MENDES, A.V.; SAPOLNIK, R.; MENDONÇA, N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. **J Pediatr. (Rio J.)**, v. 83, n. 2, supl.p. S54-63, 2007.

MEISENBERG, B. et al. Improving hospital performance in the treatment of Febrile Neutropenia. **Support Care Cancer**, v. 23, n. 2, p. 371-375, 2015.

MORGAN, J.E.; STEWART, L.; PHILLIPS, R.S. Protocol for a systematic review of reductions in therapy for children with low-risk febrile neutropenia. **Syst. Rev.** v. 3, p. 119, 2014.

RODRIGUES, K.E.; CAMARGO, B. Diagnóstico precoce do Câncer infantil: responsabilidade de todos. **Rev Assoc Med Bras**, v. 49, n. 1, p. 29-34, 2003.

SILVA, J.K.O. et al. Câncer Infantil: Monitoramento da Informação através dos Registros de Câncer de Base Populacional. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 4, p. 681-686, 2012.

SOLIS, Y. et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004- 2009. **Rev Chil Infect**, v. 29, n.2, p.156-162, 2012.

TANAKA, F. et al. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia. **Int J Hematol**, v. 90, p. 311–317, 2009.

TERANISHI, H. et al. Detection of bacteria and fungi in blood of patients with febrile neutropenia by real-time PCR with universal primers and probes. **J Infect Chemother**, v. 21, n. 3, p. 189-193, 2014.

VEHRESCHILD, M.J.G.T. et al. Clinically defined chemotherapy-associated bowel syndrome predicts severe complications and death in cancer patients. **Haematologica**, v. 96, p. 1855-1860, 2011.

VILLAFUERTE-GUTIERREZ, P. et al. Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update. **Advances in Hematology**, v. 2014, 2014.

WANG, X.J.; LOPEZ, S.E.; CHAN, A. Economic burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with lymphoma: A systematic review. **Crit Rev Oncol/Hematol**, v. 94, n.2. p. 201-212, 2015.

2 NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA

Escopo e Política

MISSÃO E POLÍTICA EDITORIAL

A **Revista Paulista de Pediatria** é uma publicação trimestral da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP). Desde 1982, destina-se à publicação de artigos originais, de revisão e

relatos de casos clínicos de investigação metodológica com abordagem na área da saúde e pesquisa de doenças dos recém-nascidos, lactantes, crianças e adolescentes. O objetivo é divulgar pesquisa de qualidade metodológica relacionada a temas que englobem a saúde da criança e do adolescente. Os artigos estão disponíveis, no seu formato eletrônico, na íntegra em português e inglês, por meio de acesso livre e gratuito do SciELO. Está indexada nas bases Pubmed Central, Medline, Scopus, Embase (Excerpta Medica Database), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Index Medicus Latino-Americano (IMLA) BR e Sumários.

PROCESSO DE REVISÃO

Cada artigo submetido é encaminhado ao editor-chefe, que verifica se o mesmo obedece aos padrões mínimos especificados nas normas de publicação e se está enquadrado nos objetivos da Revista. A seguir, o artigo é enviado a dois revisores, especialistas na área, cegos em relação à autoria do artigo a ser examinado, acompanhado de formulário específico para revisão. Uma vez feita esta revisão, os editores da Revista decidem se o artigo vai ser aceito sem modificações, se deve ser recusado ou se deve ser enviado aos autores para modificações e posterior reavaliação. Diante desta última opção, o artigo é reavaliado pelos editores para posterior decisão quanto à aceitação, recusa ou necessidade de novas modificações.

TIPOS DE ARTIGOS PUBLICADOS

Artigos originais: incluem estudos epidemiológicos, clínicos ou experimentais.

Relatos de casos: incluem artigos que relatam casos de pacientes portadores de doenças raras ou intervenções pouco frequentes ou inovadoras.

Artigos de revisão: análises críticas ou sistemáticas da literatura a respeito de um tema selecionado enviados, de forma espontânea, pelos autores.

Cartas ao editor: refletem o ponto de vista do missivista a respeito de outros artigos publicados na Revista.

Editoriais: em geral encomendados pelos editores, para discutir um tema ou algum artigo original controverso e/ou interessante e/ou de tema relevante, a ser publicado na Revista.

Forma e preparação de manuscritos

NORMAS GERAIS

O artigo deverá ser digitado em formato A4 (210x297mm), com margem de 25 mm em todas as margens, espaço duplo em todas as seções. Empregar fonte Times New Roman

tamanho 11, páginas numeradas no canto superior direito e processador de textos Microsoft Word®. Os manuscritos deverão conter, no máximo:

- Artigos originais: 3000 palavras (sem incluir: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 30 referências.
- Revisões: 3500 palavras (sem incluir: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 55 referências.
- Relatos de casos: 2000 palavras (sem incluir: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 25 referências.

Observação:

Ensaio clínico só será aceito mediante apresentação de número de registro e base de cadastro, seguindo a normatização de ensaios clínicos da PORTARIA Nº 1.345, DE 2 DE JULHO DE 2008, Ministério da Saúde do Brasil.

Acessível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt1345_02_07_2008.html

Para registro, acessar: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/about/>

- **Informação referente ao apoio às políticas para registro de ensaios**

clínicos: Segundo resolução da ANVISA - RDC 36, de 27 de junho de 2012, que altera a RDC 39/2008, todos os estudos clínicos fases I, II, III e IV, devem apresentar comprovante de registro da pesquisa clínica na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>), um registro gerenciado pela Fundação Oswaldo Cruz de estudos clínicos em seres humanos, financiados de modo público ou privado, conduzidos no Brasil. O número de registro deve constar entre parênteses ao final do último resumo, antes da introdução do artigo (O número de registro do caso clínico é: -site). Para casos anteriores a Junho de 2012, serão aceitos comprovantes de outros registros primários da Internacional Clinical Trials Registration Platform (ICTRP/OMS). (<http://www.clinicaltrials.gov>).

É obrigatório o envio de carta de submissão assinada por todos os autores. Nessa carta, os autores devem referir que o artigo é original, nunca foi publicado e não foi ou não será enviado a outra revista enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela **Revista Paulista de Pediatria**. Além disto, deve ser declarado na carta que todos os autores

participaram da concepção do projeto e/ou análise dos dados obtidos e/ou da redação final do artigo e que todos concordam com a versão enviada para a publicação. Deve também citar que não foram omitidas informações a respeito de financiamentos para a pesquisa ou de ligação com pessoas ou companhias que possam ter interesse nos dados abordados pelo artigo ou caso. Finalmente, deve conter a indicação de que os autores são responsáveis pelo conteúdo do manuscrito.

Transferência de direitos autorais: ao submeter o manuscrito para o processo de avaliação da **Revista Paulista de Pediatria**, todos os autores devem assinar formulário disponível no site de submissão pela Revista, no qual os autores reconhecem que, a partir do momento da aceitação do artigo para publicação, a Associação de Pediatria de São Paulo passa a ser detentora dos direitos autorais do manuscrito.

Todos os documentos obrigatórios estão disponíveis em: <http://www.rpped.com.br/pt/guia-autores/>

ATENÇÃO:

Deve ser feito o upload no sistema de cada um dos itens abaixo em separado:

1) Carta de submissão; 2) Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição; 3) Transferência de Direitos Autorais; 4) Página de rosto; 5) Documento principal com os resumos em português e inglês, palavras-chave e keywords, texto, referências bibliográficas e tabelas, figuras e gráficos – Não colocar os nomes dos autores neste arquivo 6) Arquivo suplementares quando pertinente.

- Para artigos originais, anexar uma cópia da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizada a pesquisa. A **Revista Paulista de Pediatria** adota a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que aprovou as “Novas Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos” (DOU 1996 Out 16; nº201, seção 1:21082-21085). Somente serão aceitos os trabalhos elaborados de acordo com estas normas. Para relato de casos também é necessário enviar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e, se houver possibilidade de identificação do paciente, enviar cópia do consentimento do responsável para divulgação científica do caso clínico. Para revisões de literatura, cartas ao editor e editoriais não há necessidade desta aprovação.

A **Revista Paulista de Pediatria** executa verificação de plágio.

NORMAS DETALHADAS

O conteúdo completo do artigo original deve obedecer aos "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponível em <http://www.icmje.org/>). Cada uma das seguintes seções deve ser iniciada em uma nova página: resumo e palavras-chave em português; *abstract e key-words*; texto; agradecimentos e referências bibliográficas. As tabelas e figuras devem ser numeradas em algarismos arábicos e colocadas ao final do texto. Cada tabela e/ou figura deve conter o título e as notas de rodapé.

PÁGINA DE ROSTO:

Formatar com os seguintes itens:

- Título do artigo em português (evitar abreviaturas) no máximo 20 palavras; seguido do título resumido (no máximo 60 caracteres incluindo espaços).
- Título do artigo em inglês, no máximo 20 palavras; seguido do título resumido (no máximo, 60 caracteres incluindo espaços).
- Nome COMPLETO de cada um dos autores acompanhado do nome da instituição de vínculo empregatício ou acadêmico ao qual pertence (devendo ser apenas um), cidade, estado e país.
- Autor correspondente: definir o autor correspondente e colocar endereço completo (endereço com CEP, telefone, fax e, obrigatoriamente, endereço eletrônico).
- Declaração de conflito de interesse: descrever qualquer ligação de qualquer um dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum conflito de interesse, escrever "nada a declarar".
- Fonte financiadora do projeto: descrever se o trabalho recebeu apoio financeiro, qual a fonte (por extenso), o país, e o número do processo. Não repetir o apoio nos agradecimentos.
- Número total de palavras: no texto (excluir resumo, abstract, agradecimento, referências, tabelas, gráficos e figuras), no resumo e no abstract. Colocar também o número total de tabelas, gráficos e figuras e o número de referências.

RESUMO E ABSTRACT:

Cada um deve ter, no máximo, 250 palavras. Não usar abreviaturas. Eles devem ser estruturados de acordo com as seguintes orientações:

- Resumo de artigo original: deve conter as seções: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões (*Abstract: Objective, Methods, Results and Conclusions*).

- Resumo de artigos de revisão: deve conter as seções: Objetivo, Fontes de dados, Síntese dos dados e Conclusões (*Abstract: Objective, Data source, Data synthesis and Conclusions*).
- Resumo de relato de casos: deve conter as seções: Objetivo, Descrição do caso e Comentários (*Abstract: Objective, Case description and Comments*).

Para o abstract, é importante obedecer às regras gramaticais da língua inglesa. Deve ser feito por alguém fluente em inglês.

PALAVRAS-CHAVE E KEYWORDS:

Fornecer, abaixo do resumo em português e inglês, 3 a 6 descritores, que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar exclusivamente descritores da lista de "Descritores em Ciências da Saúde" elaborada pela BIREME e disponível no site <http://decs.bvs.br/>. Esta lista mostra os termos correspondentes em português e inglês.

TEXTO:

Artigo original: dividido em Introdução (sucinta com 4 a 6 parágrafos, apenas para justificar o trabalho e contendo no final os objetivos); Método (especificar o delineamento do estudo, descrever a população estudada e os métodos de seleção, definir os procedimentos empregados, detalhar o método estatístico. É obrigatória a declaração da aprovação dos procedimentos pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição); Resultados (claros e objetivos - o autor não deve repetir as informações contidas em tabelas e gráficos no corpo de texto); Discussão (interpretar os resultados e comparar com os dados de literatura, enfatizando os aspectos importantes do estudo e suas implicações, bem como as suas limitações - finalizar esta seção com as conclusões pertinentes aos objetivos do estudo).

Artigos de revisão: não obedecem a um esquema rígido de seções, mas sugere-se que tenham uma introdução para enfatizar a importância do tema, a revisão propriamente dita, seguida por comentários e, quando pertinente, por recomendações.

Relatos de casos: divididos em Introdução (sucinta com 3 a 5 parágrafos, para ressaltar o que é conhecido da doença ou do procedimento em questão); Descrição do caso propriamente dito (não colocar dados que possam identificar o paciente) e Discussão (na qual é feita a comparação com outros casos da literatura e a perspectiva inovadora ou relevante do caso em questão).

TABELAS, GRÁFICOS E ILUSTRAÇÕES

É permitido no máximo 6 ilustrações por artigo, entre tabelas, figuras e gráficos. Devem ser submetidas no mesmo arquivo do artigo. Em caso de aprovação, serão solicitadas figuras e gráficos com melhor resolução.

Tabelas

Para evitar o uso de tabelas na horizontal, a Revista Paulista de Pediatria recomenda que os autores usem no máximo 100 caracteres em cada linha de tabela. No entanto, se a tabela tiver duas ou mais colunas, o autor deve retirar 5 caracteres por linha. Ex: Se tiver duas colunas, o autor deve usar no máximo 95, se tiver três, 90 e assim por diante. É permitido até 4 tabelas por artigo, sendo respeitado os limites de um lauda para cada uma. As explicações devem estar no rodapé da tabela e não no título. Não usar qualquer espaço do lado do símbolo $\pm$. Digitar as tabelas no processador de textos Word, usando linhas e colunas - não separar colunas como marcas de tabulação. Não importar tabelas do Excel ou do Powerpoint.

Gráficos

Numerar os gráficos de acordo com a ordem de aparecimento no texto e colocar um título abaixo do mesmo. Os gráficos devem ter duas dimensões, em branco/preto (não usar cores) e feitos em PowerPoint. Mandar em arquivo ppt separado do texto: não importar os gráficos para o texto. A Revista Paulista de Pediatria não aceita gráficos digitalizados.

Figuras

As figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento do texto. As explicações devem constar na legenda (mandar legenda junto com o arquivo de texto do manuscrito, em página separada). Figuras reproduzidas de outras fontes devem indicar esta condição na legenda e devem ter a permissão por escrita da fonte para sua reprodução. A obtenção da permissão para reprodução das imagens é de inteira responsabilidade do autor. Para fotos de pacientes, estas não devem permitir a identificação do indivíduo - caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória carta de consentimento assinada pelo indivíduo fotografado ou de seu responsável, liberando a divulgação do material. Imagens geradas em computador devem ser anexadas nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi. A Revista Paulista de Pediatria não aceita figuras digitalizadas.

AGRADECIMENTOS

Agradecer de forma sucinta a pessoas ou instituições que contribuíram para o estudo, mas que não são autores. Os agradecimentos devem ser colocados no envio da segunda versão do artigo, para evitar conflitos de interesse com os revisores. Não repetir nos agradecimentos a instituição que apoiou o projeto financeiramente. Apenas destacar no apoio.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Descrever qualquer ligação dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum conflito de interesse, escrever: Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Essa declaração deverá constar ao final do artigo, antes do financiamento.

FINANCIAMENTO

Sempre após a Declaração de Conflitos de Interesse. Em apoios da CAPES, CNPq e outras instituições devem conter o nome por extenso e o país. Não repetir o apoio nos agradecimentos. Se não houve, deixar: O estudo não recebeu financiamento.

REFERÊNCIAS

No corpo do texto: Devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto. As referências no corpo do texto devem ser identificadas por algarismos arábicos sobrescritos, sem parênteses e após a pontuação.

No final do texto (lista de referências): Devem seguir o estilo preconizado no "*International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements*" e disponível em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html, conforme os exemplos a seguir.

1. ARTIGOS EM PERIÓDICOS

Até 6 autores: listar todos os autores:

Jih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989-1998. *Infect Dis.* 2000;182:1409-16.

Mais do que 6 autores:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, *et al.* Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935:40-6.

Grupos de pesquisa:

a. *Sem autor definido:*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40:679-86.

b. *Com autor definido:*

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2003;169:2257-61.

Sem autores:

Autoria não referida. 21st century heart solution may have a sting in the tail. BMJ. 2002;325:184.

Volume com suplemento:

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.

Artigo publicado eletronicamente, antes da versão impressa:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. Blood; Epub 5 de Julho de 2002.

Artigos aceitos para a publicação ainda no prelo:

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. No prelo 2002.

Artigos em português

Seguir o estilo acima na língua portuguesa.

2. LIVROS E OUTRAS MONOGRAFIAS

Livros:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP. Operative obstetrics. 2^a ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Obs: se for 1^a edição, não é necessário citar a edição.

Capítulos de livros:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. Em: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Obs: se for a 1^a edição, não é necessário citar a edição.

Conferência publicada em anais de Congressos:

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 3-5 abril 2002; Kinsdale, Irlanda. p. 182-91.

Resumos publicados em anais de Congressos:

Blank D, Grassi PR, Schlindwein RS, Melo JL, Eckhert GE. The growing threat of injury and violence against youths in southern Brazil: a ten year analysis. Abstracts of the Second World Conference on Injury Control; 20-23 maio 1993 Atlanta, EUA. p. 137-8.

Teses de mestrado ou doutorado:

Afiune JY. Avaliação ecocardiográfica evolutiva de recém-nascidos pré-termo, do nascimento até o termo [tese de mestrado]. São Paulo (SP): USP; 2000.

3. OUTROS MATERIAIS PUBLICADOS

Artigos em jornais, boletins e outros meios de divulgação escrita:

Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post. 12 agosto 2002 .p.1.

Leis, portarias e recomendações:

Brasil - Ministério da Saúde. Recursos humanos e material mínimo para assistência ao RN na sala de parto. Portaria SAS/MS 96, 1994.

Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de políticas de saúde - área técnica de saúde da mulher. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.

Brasil – Presidência da República. Decreto nº 6.871, de 4 de junho de 2009, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Regulamenta a Lei nº 8.918, de 14 de julho de 1994, que dispõe sobre a padronização, a classificação, o registro, a inspeção, a produção e a fiscalização de bebidas. Brasília: Diário Oficial da União; 2009. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Decreto/D6871.htm

Obs: se o material for disponível na internet, colocar Disponível em: <http://www....>

4. MATERIAL ELETRÔNICO

Artigo de periódico eletrônico:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [página na Internet]. 2002;102(6) [acessado em 12 de agosto de 2002]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografia na internet ou livro eletrônico:

Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer. Washington: National Academy Press; 2001. Disponível em: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Homepage/web site:

Cancer-Pain.org [página na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [acessado em 9 de Julho de 2002]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

Parte de uma homepage ou de um site:

American Medical Association [página na Internet]. AMA Office of Group Practice Liaison [acessado em 12 de agosto de 2002]. Disponível em: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Brasil - Ministério da Saúde - DATASUS [página na Internet]. Informações de Saúde- Estatísticas Vitais- Mortalidade e Nascidos Vivos: nascidos vivos desde 1994 [acessado em 10 de fevereiro de 2007]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>

Observação: Comunicações pessoais não devem ser citadas como referências.

3 ARTIGO

Fatores relacionados à mortalidade em pacientes pediátricos com neutropenia febril

Morte por neutropenia febril em crianças

Factors related to mortality in pediatric patients with febrile neutropenia

Deaths caused by febrile neutropenia among children

AUTORES

Natally Leite de Castro, graduanda em Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Juliana Brito do Nascimento, graduada em Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Leyla Manoella Maurício Rodrigues de Lima, graduanda em Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Rosana Cipolotti, professora-associada do Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Instituição: Universidade Federal de Sergipe.

Autor para correspondência e contatos pré-publicação:

Rosana Cipolotti

Av. Beira Mar, 2016, apto. 402. 13 de julho

Aracaju-Sergipe. CEP: 49025 090

Email: rosanaci@yahoo.com

Telefone-fax: (79) 3217 7920 Celular: (79) 9981 1238

Financiamento: não houve

Texto: 2038 palavras

Resumo: 226 palavras

Abstract: 199 palavras

Número de tabelas: 4

Referências: 30

RESUMO

Objetivo:

Avaliar a associação entre fatores relacionados à Neutropenia Febril e à mortalidade em pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico.

Métodos:

Estudo transversal realizado entre julho de 2014 e junho de 2015, que envolve pacientes em tratamento quimioterápico em um Centro de Oncologia de referência regional, vinculado a um hospital geral na região nordeste do Brasil. Os dados foram obtidos a partir de um questionário padronizado e do prontuário médico. O questionário aplicado aos responsáveis pelos pacientes versava sobre: características sociodemográficas e clínicas do menor; diagnóstico; horários de início da febre, de chegada ao hospital e de início da antibioticoterapia; duração do episódio de neutropenia febril e seu desfecho. Os dados obtidos foram analisados pelo software SPSS versão 16.0.

Resultados:

O estudo contou com 54 pacientes com diagnóstico de doença oncológica e portadores de neutropenia febril. A média de idade foi de 8,54 anos, sendo 72,2% do sexo masculino. Dos pacientes estudados, 55,6% apresentavam diagnóstico de leucemia linfóide aguda. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos que apresentaram desfecho óbito ou não, quando comparados à presença de cateter venoso central ($p=0,016$).

Conclusões:

O fator uso de cateter venoso central se relacionou com o desfecho óbito na amostra estudada. Tal fato sugere um maior cuidado no manejo clínico, com antibioticoterapia profilática e uma intervenção mais precoce frente à constatação de febre.

Palavras-chave:

Neutropenia Febril; Mortalidade; Crianças; Oncologia.

ABSTRACT**Objective:**

To evaluate the association between factors related to Febrile Neutropenia and mortality in pediatric patients undergoing chemotherapy.

Methods:

Cross-sectional study, conducted between July 2014 and June 2015, enrolling patients undergoing chemotherapy in a regional reference oncology hospital, which belongs to a general hospital in northeastern Brazil. Data were obtained from a standard questionnaire and medical records. The questionnaire, answered by patients' parents, included: sociodemographic and clinical characteristics of the patients, diagnosis, onset of fever schedules, time of hospital arrival and onset of antibiotics, the episode duration of febrile neutropenia and outcome. Data were analyzed by SPSS software version 16.0.

Results:

The study included 54 patients diagnosed with cancer with febrile neutropenia, with a mean age of 8,54 years, and 72,2% were male. Among patients, 55,6% had acute lymphocytic leukemia diagnosis. There was a statistically significant difference between the groups with outcome of death or not when compared with the presence of central venous catheter ($p=0,016$).

Conclusions:

The central venous catheter use factor was related to death outcome in the studied sample, which suggests greater care in the clinical management with the use of prophylactic antibiotics and earlier intervention in the fever presence.

Keywords:

Febrile neutropenia; mortality; children; oncology.

INTRODUÇÃO

Neutropenia refere-se à contagem total de neutrófilos em sangue periférico entre 500 e 1.000 células/ μ L, com tendência a nadir ou inferior a 500 células/ μ L. Quando tal contagem é inferior a 100 neutrófilos/ μ L, a neutropenia é considerada grave, devido ao maior risco de circulação do microrganismo pela corrente sanguínea. A neutropenia é provavelmente a complicação mais frequentemente induzida pela quimioterapia citotóxica.^{1,2,3,4,5} Em pacientes com neoplasia hematológica, a incidência de neutropenia chega a ocorrer em 80% dos casos, enquanto nos casos de indivíduos com neoplasia sólida a incidência varia entre 10 e 50%.⁶

No contexto da neutropenia febril, entende-se por febre uma medida única de temperatura oral igual ou superior a 38,3 °C, ou temperatura igual ou superior a 38 °C por uma hora contínua ou em dois episódios com intervalo de até 12 horas. Apesar da possível participação de causas não infecciosas na gênese da febre no paciente neutropênico: doença tumoral ativa, uso de hemoderivados, de fatores estimuladores de colônias de granulócitos, ou de medicamentos.^{1,4}, o risco de morte por sepse em curto espaço de tempo e a ausência de indicações consistentes de localização da infecção justificam a introdução empírica e emergencial de antimicrobianos.^{7,8}

O risco de morte por infecção em um episódio de neutropenia febril vincula-se a características individuais do paciente (idade, comorbidades), gravidade e duração da neutropenia, intensidade dos protocolos quimioterápicos, presença ou ausência de hemoculturas positivas ou qualquer infecção documentada.⁷ Dessa forma, para que seja segura, a abordagem clínica da neutropenia febril em oncologia pediátrica deve considerar essas especificidades.^{1,3}

Este trabalho tem como objetivo avaliar a ocorrência de neutropenia febril em pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico, bem como determinar a associação entre fatores relacionados ao episódio de neutropenia febril e mortalidade.

MÉTODO

Trata-se de um estudo do tipo transversal descritivo, realizado no período de julho de 2014 a junho de 2015, na cidade de Aracaju. Foram selecionados pacientes com neutropenia febril em qualquer etapa do tratamento quimioterápico, e que foram internados no setor de oncologia pediátrica do Centro de Oncologia de um hospital geral, localizado na região nordeste do Brasil. O serviço atende exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde e funciona como referência para o estado de Sergipe, bem como para municípios do norte da Bahia e sul de Alagoas.

Foram entrevistados pais ou responsáveis pelos pacientes. Outros itens do questionário foram preenchidos pelo pesquisador, os quais incluíam dados referentes à evolução do paciente no decorrer da hospitalização.

O questionário era composto por perguntas fechadas a respeito de informações sociodemográficas, tais como renda familiar, escolaridade do responsável, procedência; como também questões de aspecto clínico, como diagnóstico oncológico, uso de antibiótico profilático, data e horário de início da febre e da chegada ao hospital. Os demais itens, que foram preenchidos pelo pesquisador, incluíam os seguintes dados referentes à hospitalização: leucograma no momento da admissão do paciente, uso de cateter venoso central, primeiro antibiótico venoso administrado e o horário da primeira dose, uso de mais de um esquema de antibióticos, dias em vigência de febre, uso de transfusão sanguínea ou fator de crescimento granulocitário, dias de hospitalização e o desfecho: óbito ou não.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humano da Universidade Federal de Sergipe (CAAE: 07553012.3.0000.0058). Os pacientes foram incluídos após anuência dos responsáveis, manifestada pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram excluídos aqueles cujos questionários não foram completamente preenchidos.

Os resultados obtidos foram transferidos para um banco de dados em planilha Excel 2000 e analisados por meio do software SPSS, versão 16.0. As variáveis categóricas foram expressas como: frequências absoluta (n) e relativa (%). As variáveis numéricas, por sua vez, foram expressas por média $\pm$ desvio-padrão. Para comparação das variáveis entre os grupos, conforme o desfecho “óbito”, foram utilizados o teste “t” para amostras independentes ou Mann-Whitney; e testes Qui-quadrado ou exato de Fisher. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes para rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Nesse estudo foram incluídos 54 pacientes com quadro de neutropenia febril após tratamento quimioterápico, com idades entre um e 23 anos, com média de 8,54 anos, mediana 6,0 anos e desvio padrão de 6,58. Desses, 39 (72,2%) eram do sexo masculino e 15 (27,8%) eram do sexo feminino. Em relação aos aspectos sociodemográficos: a maioria dos indivíduos da pesquisa (55,6%) residia em zona urbana; apenas 9,2% possuía renda familiar superior a dois salários mínimos; 72,2% dos entrevistados referiram escolaridade correspondente ao ensino fundamental, 9,3% apresentavam escolaridade correspondente aos ensinos médio ou superior e 13% eram analfabetos. Leucemia linfóide aguda foi o diagnóstico de 30 pacientes (55,6%). O uso de antibioticoterapia profilática foi observado em 41 dos pacientes (75,9%) e apenas 1,9% fizeram uso de cateter venoso central, conforme registrado na Tabela 1.

Variável	n(%)
Sexo	
Masculino	39(72,2%)
Feminino	15(27,8%)
Procedência	
Rural	24(44,4%)
Urbana	30(55,6%)
Renda familiar	
Até 2 salários mínimos	47(87%)
Acima de 2 salários mínimos	5(9,2%)
Escolaridade do responsável	
Analfabeto	7(13%)
Ensino fundamental	39(72,2%)
Ensino médio ou superior	5(9,3%)
Diagnóstico	
LLA	30(55,6%)
Outro	24(44,4%)
Antibiótico profilático	
Sim	41(75,9%)
Não	13(24,1%)
Uso de cateter	
Sim	1(1,9%)
Não	53(98,1%)
Antibiótico de início	
Cefepime	48(88,9%)
Outro	15(11,2%)
Fator estimulante granulocitário	
Sim	10(18,5%)
Não	44(81,5%)
Recaída	
Sim	10(18,5%)
Não	44(81,5%)
Transfusão	
Sim	43(79,6%)
Não	11(20,4%)
Produto transfundido	
Hemácias + plaquetas	28(51,5%)
Hemácias	11(20,4%)
Plaquetas	4(7,4%)
Nenhum	11(20,4%)
Óbito	
Sim	9(16,7%)
Não	45(70,4%)

Tabela 1. Descrição dos pacientes pediátricos, portadores de neoplasias, que cursaram com neutropenia febril durante o tratamento, segundo variáveis clínicas, sociodemográficas e outras, relacionadas ao evento avaliado.

A Tabela 1 também expõe outras variáveis analisadas nos pacientes que apresentaram quadro de neutropenia febril. Nessa análise, a maioria dos pacientes iniciou o tratamento com Cefepime (88,9%), e apenas 18,5% fizeram uso de fator de crescimento para colônia de granulócitos, sendo que a média de dias utilizado-o foi de 1,22 dias. Transfusão de hemocomponentes não foi necessária em apenas 11 pacientes (20,4%) e a taxa de óbito encontrada foi de 16,7%.

No contexto da neutropenia febril, o tempo de resposta da chegada ao hospital até o início do antibiótico foi, em média, de 9,93 horas e o valor médio de neutrófilos no momento da admissão foi de 294,19 cel/mm³. O tempo médio de febre dos pacientes foi de três dias e a hospitalização variou de três a 64 dias, sendo a média de 15,34 dias. Esses dados estão demonstrados na Tabela 2, abaixo:

Variável	Média	Desvio padrão	Mediana
Dias de febre	3,21	2,51	2,50
Dias em uso do fator estimulante granulocitário	1,22	2,96	0
Neutropenia inicial (cel/mm ³)	294,19	492,77	105
Neutropenia final (cel/mm ³)	1899,20	3441,5	670
Tempo, em horas, da chegada ao hospital até o início do antibiótico	9,93	38,6	4
Tempo, em horas, do início da febre até o início do antibiótico	26,66	43,75	13
Dias de hospitalização	15,34	12,90	11

Tabela 2. Incidência das variáveis clínicas dos pacientes estudados.

Ao se avaliar a correspondência entre o desfecho “óbito” e as variáveis clínicas e sociodemográficas, apenas se observou tal associação com o fator “uso de cateter”, conforme exposto na Tabela 3, a seguir:

Variável	Óbito		p
	Sim	Não	
Sexo			0,138
Masculino	7	26	
Feminino	2	12	
Zona			0,078
Rural	2	18	
Urbana	7	20	
Renda			0,818
Até 2 salários mínimos	8	33	
Acima de 2 salários mínimos	1	3	
Escolaridade			0,309
Analfabeto	0	6	
Ensino fundamental	8	26	
Ensino médio ou superior	1	4	
Diagnóstico			0,439
LLA	4	23	
Outro	5	14	
Antibiótico profilático			0,072
Sim	5	30	
Não	4	8	
Uso de cateter			0,016*
Sim	0	0	
Não	9	38	
Uso de fator estimulante granulocitário			0,189
Sim	2	7	
Não	7	31	
Antibiótico de início			0,107
Cefepime	7	35	
Outro	2	3	
Recaída			0,151
Sim	1	31	
Não	8	7	
Transfusão			0,075
Sim	8	31	
Não	1	7	

Tabela 3. Associação entre variáveis (clínicas, sociodemográficas e relacionadas ao evento avaliado) e óbito.

A Tabela 4 compara o grupo de pacientes que foram a óbito com o grupo que sobreviveu ao episódio de neutropenia febril. Observou-se que os pacientes que foram a óbito apresentavam média de idade mais baixa (9 anos), se comparado aos que não foram a óbito (9,68 anos), apresentando diferença significativa na amostra estudada. Nenhum outro dado analisado apresentou significância estatística. Os pacientes que sobreviveram ao episódio de

neutropenia febril apresentaram menos dias de febre (2,94 dias) e menos dias de hospitalização (14,34 dias), mas necessitaram do uso de fator de fator estimulante granulocitário por mais dias (2,55 dias).

Variável	Óbito		p
	Sim (média)	Não (média)	
Idade	9,00	9,68	0,026*
Dias de febre	4,33	2,94	0,270
Dias em uso do fator estimulante granulocitário	1,40	2,55	0,381
Dias de hospitalização	19,5	14,34	0,073
Tempo, em horas, da chegada ao hospital até o início do antibiótico	4,67	28,5	0,237
Tempo, em horas, do início da febre até o início do antibiótico	45,85	25,38	0,775

Tabela 4. Relação entre as variáveis clínicas estudadas do paciente e o desfecho óbito.

DISCUSSÃO

Este estudo visa avaliar os aspectos sociodemográficos, o manejo e as alterações clínicas no tratamento de neutropenia febril, pós quimioterapia, em pacientes portadores de câncer na infância; relacionando tais fatores ao tipo de desfecho, se óbito ou não. Faz-se necessário considerar a existência de limitações nesse estudo, incluindo algumas informações não disponíveis nos prontuários dos pacientes.

O câncer infantil corresponde a 2-3% de todas as neoplasias malignas no Brasil, e a 0,5-3% de todos os cânceres na maioria das populações. Sua taxa de incidência tem crescido em torno de 1% ao ano. Contudo, estima-se que a taxa de cura também esteja em ascensão, girando em torno de 85%.^{9,10,11}

A incidência de neutropenia febril nas neoplasias hematológicas malignas varia entre 50 e 80%, sendo maior nas leucemias, quando comparada à incidência em tumores sólidos.^{3,12,13,14}. Entre as leucemias da faixa pediátrica, 75% delas correspondem à LLA. Essa enfermidade predomina de modo significativo em pacientes com neutropenia febril, quando comparada a outras neoplasias, bem como em nosso estudo, no qual ela correspondeu a 55,6% dos casos.¹⁵

Grupos de risco para complicações infecciosas graves são determinados pelos seguintes fatores: intensidade da quimioterapia de utilização recente, duração da febre, duração e intensidade da neutropenia, uso de antibioticoterapia profilática, estado da doença de base no momento da avaliação, defeitos nas imunidades celular e humoral, presença de cateter venoso.^{1,4,14,16,17} Os resultados aqui obtidos mostram que cerca de 76% dos pacientes com neutropenia febril usaram antibioticoterapia profilática, e apenas 1,9% usaram cateter venoso central.

O antibiótico mais utilizado no início do quadro de neutropenia febril, neste estudo, foi o Cefepime (em torno de 89%), em monoterapia, assim como recomendado na literatura.^{1,3,4,18,19} O fator de estimulação de granulócitos foi utilizado em apenas dez pacientes do estudo, o que se mostra concordante com outros autores, que não o recomendam de forma rotineira, e mostram que seu uso profilático não é efetivo.^{1,4,20}

Observou-se que a transfusão sanguínea foi utilizada em 79,3% dos pacientes da amostra estudada. O produto mais transfundido, por sua vez, foi a combinação de hemácias e plaquetas, correspondendo a 51,5% das transfusões. Tal necessidade já era esperada, pois observamos depressão da medula óssea nos pacientes oncológicos, mesmo antes do início do tratamento.^{14,21}

Os pacientes com câncer têm a febre como manifestação clínica comum. Sua causa se mantém indeterminada em cerca da metade das crianças com neutropenia. A febre necessita de manejo rápido, pois as infecções são a maior causa de morbimortalidade nos pacientes que recebem quimioterapia. Por volta de 70% deles morrem antes mesmo de iniciar a antibioticoterapia empírica.^{5,22,23} A média de dias de febre apresentada pelos pacientes aqui estudados foi de três, variando de um a 13 dias, o que está de acordo com o estudo que afirma que pacientes submetidos a doses padrão de quimioterapia para tumores sólidos costumam desenvolver neutropenia com febre de duração em torno de dois dias.²⁴

A contagem de leucócitos, por si só não traduz todas as informações necessárias para uma correta interpretação da neutropenia febril. A contagem absoluta de neutrófilos é mais fidedigna.^{6,13,14}. Neste estudo, a neutropenia inicial teve uma média de 294 cel/mm³ e a contagem final, após resolução do quadro, apresentou uma média de 1899 cel/mm³.

O manejo terapêutico dos pacientes oncológicos pediátricos, que cursam com neutropenia febril, baseia-se na hospitalização precoce e no início imediato de antimicrobiano empírico de amplo espectro, para resolução do quadro febril e recuperação medular.²⁵. Logo, uma rápida introdução de antibioticoterapia é fundamental para uma boa resolução do quadro. Pesquisas mostram que a maioria dos centros utiliza um tempo de, no máximo, 60 minutos da chegada ao hospital até o início do tratamento com antibiótico. O atraso nesse início relaciona-se a piores resultados para pacientes neutropênicos.^{26,27,28}. Os pacientes desse estudo apresentaram uma média de 9 horas da chegada ao hospital até o início do primeiro antibiótico, o que está muito acima do ideal, citado em estudo anterior. Já o tempo resposta do início da febre até o primeiro antibiótico foi ainda maior, de cerca de 27 horas.

O tempo de hospitalização dos pacientes foi de aproximadamente 15 dias, apresentando uma variação de três a 64 dias. Tal fato sugere que a maioria dos pacientes apresentou algum tipo de complicação no decorrer da hospitalização, pelo aumento no risco de infecção hospitalar e pelas possíveis reações ao uso prolongado das medicações administradas, conforme afirmado em estudos anteriores.²⁵

A respeito da associação entre fatores sociodemográficos e a ocorrência de óbitos, os resultados desse estudo se apresentaram estatisticamente relevantes, apenas quando comparados à variável uso de cateter venoso central (CVC), com $p=0,016$. Outros estudos afirmam que o uso de CVC pode aumentar o risco de infecção e, consequentemente, de óbito em pacientes neutropênicos. Embora o uso de CVC colabore no tratamento de crianças com câncer, em uso de quimioterapia, sua presença eleva o risco de infecção, que já é alto nesses

pacientes. Desde a incorporação regular do CVC no cuidado clínico, a taxa de bacteremia aumentou na população pediátrica e gira em torno de 6 a 24%.^{17,28}

Outra variável que apresentou significância estatística, com $p=0,026$ foi a idade relacionada a óbito. A média de idade dos pacientes que foram a óbito foi de cerca de 9 anos, o que está de acordo com outros autores que afirmam que o câncer é a primeira causa de morte entre crianças de 5 e 15 anos, em todo o mundo.²⁹ Cerca de 70% dos episódios de neutropenia febril em pacientes com LLA evoluíram favoravelmente, sem óbito, da mesma forma que se afirma em outros estudos.³⁰

O fato de a presença de cateter venoso central ter se relacionado ao desfecho óbito, na amostra estudada, sugere a necessidade de maior cuidado no manejo clínico, com intervenção mais precoce diante de febre e uso de antibioticoterapia profilática, a fim de modificar um possível desfecho trágico para os pacientes pediátricos que desenvolvem neutropenia febril após tratamento quimioterápico.

REFERÊNCIAS

1. Mendes AV, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. J Pediatr. (Rio J). 2007; 83 Suppl 2: S54-63.
2. Barroso S, Damasceno M, Diniz J, Gervasio H, Da Luz R, Passos-Coelho JL, et al. Orientações para a prevenção da neutropenia febril em doentes submetidos a quimioterapia. Acta Med Port. 2008; 21:5-20.
3. Bellesso M, Costa SF, Chamone DAF, Dorlhiac-Llacer PE. Screening for the outpatient treatment of febrile neutropenia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32:402-408.

4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines. 2011; 52:56–93.
5. Teranishi H, Ohzono N, Inamura N, Kato A, Wakabayashi T, Akaika H, et al. Detection of bacteria and fungi in blood of patients with febrile neutropenia by real-time PCR with universal primers and probes. J Infect Chemother. 2014; 21:189-193.
6. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. Clinical Infectious Diseases. 2004; 39 Suppl: S32-7.
7. Meisenberg B, Cleomons J, Ness J, Faust N, Clance M. Improving hospital performance in the treatment of Febrile Neutropenia. Support Care Cancer. 2015; 23: 371-5.
8. Suzuki Y, Tokimatsu I, Morinaga Y, Sato Y, Takano K, Kohno K, et al. A retrospective analysis to estimate target trough concentration of vancomycin for febrile neutropenia in patients with hematological malignancy. Clinica Chimica Acta. 2015; 440:183–187.
9. Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. 2002; 18:33-44.
10. Rodrigues KE, Camargo B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. Rev Assoc Med Bras. 2003; 49: 29-34.
11. Silva JKO, Moreira Filho DC, Mahayri N, Ferraz RO, Friestino FS. Câncer Infantil: Monitoramento da Informação através dos Registros de Câncer de Base Populacional. Revista Brasileira de Cancerologia. 2012; 58: 681-6.

12. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KVI. Infections in the neutropenic patient- New views of an old problem. American Society of Hematology. 2001; 113-139.
13. Mateos MC, Arguiñano JM, Ardaiz MA. Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados. An Sist Sanit Navar. 2005; 28: 59-81.
14. Díaz-Pedroche C, Salavert M, Aguado JM. Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico. Rev Esp Quimioterap. 2006; 19: 117-29.
15. Salinas AS, Coll JM, Cortina PR, Jiménez JMM. Leucemias agudas. Medicine. 2012; 11: 1268-79
16. Crokaert F. Febrile neutropenia in children. International Journal of Antimicrobial Agents. 2000; 16: 173–6.
17. Bartholomew F, Aftandilian C, Andrews J, Gutierrez K, Luna-Fineman S, Jeng M. Evaluation of Febrile, Nonneutropenic Pediatric Oncology Patients with Central Venous Catheters Who Are Not Given Empiric Antibiotics. J Pediatr. 2015; 166:157-62.
18. Villaverde RM, Gonzalez JLL, Rios BP, Soto MA. Protocolo diagnostico y terapeutico de la neutropenia febril. Protocolos de Practica Asistencial. Medicine. 2009; 10:1619-21.
19. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. Clinical Infectious diseases. 2004; 39 Suppl 1: S25-31.
20. Garcia LG, Malo LE, Cifuentes RP, Gonzalez JLL. Protocolo terapeutico del paciente febril neutropenico. Protocolo de Practica Asistencial. Medicine. 2005; 9: 1781-4.

21. Hughes TW, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:730-51.
22. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer*. 2006; 14:763-9.
23. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer*. 2014; 22: 269–77.
24. Bayonas AC, Martinez JAH, Garcia JM, Vera MM, Gonzalez MDH, Montoya AN. Neutropenia febril: analisis de los factores pronosticos y el tratamiento adaptado al riesgo. *Revision critica. Oncología*. 2006; 29: 206-18.
25. Munoz E, Ossa JC, Villarroel M, Santolaya ME. Tratamiento antimicrobiano en niños con neutropenia febril de alto riesgo. *Rev Chil Pediatr*. 2008; 79: 381-7.
26. Sanchez FM, Castano IA, Linde FA, Alonso AV, Ucelay FJ, Perez-Navarro AD. Tratamiento de la neutropenia febril secundaria a quimioterapia, con antibioticos orales de modo ambulatorio. *Oncologia*. 2004; 27:533-6.
27. Marini B, Hough SM, Gregg KS, Abu-Seir H, Nagel JL. Risk factors for piperacillin/tazobactam-resistant Gram-negative infection in hematology/ oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2015; 23:2287-95.
28. Jobson M, Sandrof M, Valeriote T, Liberty AL, Walsh-Kelly C, Jackson C. Decreasing Time to Antibiotics in Febrile Patients With Central Lines in the Emergency Department. *Pediatrics*. 2015; 135: e187-195.

29. Ducasse K, Fernández JP, Salgado C, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. Rev Chilena Infectol. 2014; 31: 333-8.
30. Teira R, Lazarralde E, Santamaría JM. Incidencia de bacteriemia en grupos histológicos de neoplasias hematológicas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21:24-9.

APÊNDICE

Planilha de coleta de dados

NEUTROPENIA FEBRIL

Pesquisador:.....

Data:...../...../..... Telefone.....

Nome do paciente:.....Nasc:...../...../.....

Nome da mãe:.....

Nome do cuidador habitual.....

Nome do entrevistado.....Parentesco.....

Renda familiar: R\$.....Escolaridade do cuidador habitual (série):.....

Cidade onde reside:.....UF:..... Zona: Urbana Rural

Diagnóstico: Estadiamento ou Tipo/Risco.....

Data do diagnóstico:...../...../..... Protocolo de tratamento:.....

Recaída: Não Sim Data:...../...../..... Protocolo recaída:.....

Cateter: Não Sim Antibiótico profilático: Não Sim Qual:.....

Início da febre: Data:...../...../..... Hora:.....

Medicação usada em casa:..... Início: Data/...../.....

Chegada ao hospital: Data:...../...../..... Hora:.....

Início do primeiro antibiótico: Data:...../...../..... Hora:..... Qual:.....

Usado até:/...../.....

Segundo antibiótico: Data:...../...../..... Qual:..... Usado até:...../...../.....

Terceiro antibiótico: Data:...../...../..... Qual:..... Usado até:...../...../.....

Quarto antibiótico: Data:...../...../..... Qual:..... Usado até:...../...../.....

Diagnóstico: Leucócitos:..... Neutrófilos:.....

Dias de febre:..... Granulokine: Não Sim Dias:.....

Transusão: Não Sim Produto:..... Data:...../...../.....

Desfecho: Alta Óbito Data:...../...../..... Leucócitos:..... Neutrófilos:.....