

**NATALIA DE ALCANTARA ZIMMERMANN**

**CARACTERIZAÇÃO DOS EPISÓDIOS DE NEUTROPENIA  
FEBRIL EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA  
MIELOIDE AGUDA ENTRE 2001 E 2009**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Coordenador do curso: Prof.Dr. Carlos Eduardo Pinheiro  
Professor Orientador: Profa. Dra. Fabiana Aidar Fermino  
Professor Coorientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Estima Marasciulo**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2012**

**NATALIA DE ALCANTARA ZIMMERMANN**

**CARACTERIZAÇÃO DOS EPISÓDIOS DE NEUTROPENIA  
FEBRIL EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA  
MIELOIDE AGUDA ENTRE 2001 E 2009**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2012**

Zimmermann, Natalia de Alcantara

Caracterização dos episódios de neutropenia febril em pacientes portadores de leucemia mieloide aguda entre 2001 e 2009. / Natalia de Alcantara Zimmermann. – Florianópolis, 2012. 30p.

Orientadora: Fabiana Aida Fermino.

Trabalho de conclusão de curso – Universidade Federal de Santa Catarina –  
Curso de Graduação em Medicina.

1. Leucemia mieloide aguda 2. Neutropenia 3. Febre 4. Infecções bacterianas e  
micoses. 5 Letalidade.

*Àqueles que permitiram a realização dos meus sonhos, meus pais Renato Luiz Zimmermann e Teresa Cristina de Alcantara Zimmermann. Amo vocês.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, que me aceitou como sua primeira orientanda, fez críticas perfeitas nos momentos oportunos e nutriu em mim um gosto já antigo pela ciência.

Aos meus pais, anjos escolhidos a dedo que abdicaram de confortos e despenderam muito tempo a me ensinar que a maior herança de um pai a um filho não é material, mas a moral e a educação, o que cumprem com zelo e amor.

Ao meu irmão, Rodrigo, exemplo de boa índole, de homem literato que pouco fala, mas quando se expressa faz jus às palavras em sua retórica ou em seus textos poéticos e críticos.

Aos meus avós queridos e amados Guido e Marga Zimmermann, sempre presentes em minha formação. Agradeço, em especial, a M<sup>a</sup> Elvira e Alyrio de Alcantara, que permanecem vivos e ternos em minhas lembranças.

Ao Dr. Paschoal Felipe que me aceitou em uma empreitada ousada como sua tutelada por seis meses e me ensinou muito a respeito do ser humano e de mim mesma, fazendo-me retomar o gosto pela medicina quando me questionava sobre minha vocação.

À Janaina Goto, minha amiga e irmã de coração há seis anos, que me salvou do “vício” pelos livros e dividiu comigo muitos dos melhores momentos da faculdade (inclusive a adoção da nossa gata fofa, a Mia).

À Angela Salvador e sua família, que tiveram participação importante na minha infância e já fazem parte da minha família.

Às minhas amigas leais que estão distantes: Jussara, que jamais esquece esta amiga com quem pouco fala há seis anos e Kely, minha amiga gaúcha com sotaque estrangeiro, que um dia retornará a Salzburg comigo.

A Ana Bárbara, Bernardo e Rodrigo, que me ajudaram com este, que é o trabalho mais desafiador da faculdade.

Gostaria de agradecer a muitas pessoas especiais, entretanto, citarei mais alguns nomes: Dra. Joanita, que disponibilizou o espaço do RHC para a pesquisa, Andréia Freitas, Jackline Seiben, Patricia Dumke, Patricia Biava, Carolina Ashihara, Leila Zimmermann, Dorildes e a todos do grupo ESDE.

## RESUMO

**Objetivos:** Descrever as características locais das infecções e óbitos associados à neutropenia febril em pacientes portadores de leucemia mieloide aguda (LMA) submetidos à quimioterapia citotóxica no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

**Métodos:** Este estudo tem caráter descritivo retrospectivo, com dados referentes a pacientes internados de 01 de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2009 na enfermaria de hematologia do HU-UFSC. As variáveis analisadas foram idade, sexo, etnia, tipo de LMA, infecção definida clinicamente, sítios de infecção, infecção documentada laboratorialmente, resultados laboratoriais, classificação do microorganismo, evolução em 30 dias após a quimioterapia e causa do óbito. Obteve-se a frequência absoluta e relativa dos resultados avaliados com auxílio do programa Excel 2007.

**Resultados:** Na amostra de 59 pacientes, 33 eram do sexo masculino e a média de idade foi de 47,69 anos. Houve 107 episódios de neutropenia febril. Os episódios com infecções definidas clinicamente corresponderam a 45,8% do total, sendo cavidade oral e pulmão os sítios mais frequentes. A maioria das hemoculturas (74,2%) foi positiva para gram-negativos. Em 15,9% dos episódios não se encontrou causa para a febre. Vinte pacientes foram a óbito, sendo a maioria por causas infecciosas.

**Conclusões:** A frequência de infecções definidas clinicamente foi de 45,8%, sendo cavidade oral e pulmão os sítios mais frequentes. A frequência de infecções definidas laboratorialmente foi de 38,3%, predominando bactérias gram-negativas. A taxa de letalidade foi de 33,89%. A principal causa de óbito foi infecção (55,55%), cujo principal foco foi pulmonar (50%).

**Descritores:** leucemia mieloide aguda; neutropenia; febre; infecções bacterianas e micoses; letalidade.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the local characteristics of infections and deaths due to febrile neutropenia in patients with myeloid acute leukemia (MAL), who were submitted to cytotoxic chemotherapy at the *Polydoro Ernani de São Thiago* University Hospital from the Federal University of Santa Catarina (HU-UFSC).

**Methods:** A retrospective and descriptive study was conducted regarding inpatients information from January 1<sup>st</sup> 2001 to December 31<sup>st</sup> 2009 at the hematology ward in HU-UFSC. The analyzed variables were age, gender, ethnic group, type of MAL, clinically defined infection, sites of infection, laboratory evidence of infection, laboratory findings, classification of the microorganisms, outcome 30 days after chemotherapy and causes of death. The absolute and relative frequencies were obtained using Excel 2007.

**Results:** Among 59 patients, thirty three were males. The median age was 47.69 years old. There were 107 episodes of febrile neutropenia. The episodes with clinically defined infection corresponded to 45.8% of all. The most common sites of infection were oral cavity and lungs. Most blood cultures (74.2%) were positive for gram-negatives. In 15.9% of the episodes there was not an identifiable source of infection. Twenty patients died, mostly by infectious causes.

**Conclusions:** The frequency of clinically defined infections is 45.8%, being oral cavity and lungs the most common sites. The frequency of laboratory defined infections is 38.3%, predominating gram-negatives. The lethality rate is 33.89%. The leading cause of death is infection, mainly by lung infections.

**Keywords:** leukemia, myeloid, acute; neutropenia; fever; bacterial infections and mycoses; lethality.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|            |  |
|------------|--|
| CAN        | Contagem absoluta de neutrófilos   |
| CID-10     | Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão  |
| CID-O      | Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, 3ª edição   |
| EORTC-IATG | <i>International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> |
| FAB        | <i>French-American-British Cooperative Group</i>   |
| HU         | Hospital Universitário   |
| IDSA       | <i>Infectious Diseases Society of America</i>  |
| LMA        | Leucemia mieloide aguda  |
| NF         | Neutropenia febril   |
| OMS        | Organização Mundial da Saúde   |
| QTx        | Quimioterapia  |
| SPP        | Serviço de Pronto-socorro do Paciente  |
| UFSC       | Universidade Federal de Santa Catarina   |



## LISTA DE APÊNDICES

|   |    |
|---|----|
| APÊNDICE 1 – PROTOCOLOS DE TRATAMENTO PARA AS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS.....   | 21 |
| APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE TRATAMENTO ANTIMICROBIANO PARA PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS DE ALTO RISCO ATÉ 2003.....         | 22 |
| APÊNDICE 3 – PROTOCOLO DE TRATAMENTO ANTIMICROBIANO PARA PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS DE ALTO RISCO A PARTIR DE 2003..... | 23 |
| APÊNDICE 4 – FICHA DE COLETA DE DADOS.....  | 24 |
| APÊNDICE 5 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS COMPARADOS.....  | 25 |
| APÊNDICE 6 – COMPARAÇÃO DOS MICROORGANISMOS DETECTADOS EM HEMOCULTURAS NESTE E EM OUTROS ESTUDOS.....                       | 26 |

## SUMÁRIO

|   |      |
|---|------|
| <b>FALSA FOLHA DE ROSTO</b> .....           | i    |
| <b>FOLHA DE ROSTO</b> .....                 | ii   |
| <b>DEDICATÓRIA</b> .....                    | iii  |
| <b>AGRADECIMENTOS</b> .....                 | iv   |
| <b>RESUMO</b> .....                         | v    |
| <b>ABSTRACT</b> .....                       | vi   |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> ..... | vii  |
| <b>LISTA DE APÊNDICES</b> .....             | viii |
| <b>SUMÁRIO</b> .....                        | ix   |
| <br>  |      |
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....                   | 1    |
| <b>2 OBJETIVOS</b> .....                    | 3    |
| <b>3 METODOLOGIA</b> .....                  | 4    |
| <b>4 RESULTADOS</b> .....                   | 8    |
| <b>5 DISCUSSÃO</b> .....                    | 12   |
| <b>6 CONCLUSÃO</b> .....                    | 15   |
| <br>  |      |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....     | 16   |
| <b>NORMAS ADOTADAS</b> .....                | 19   |
| <b>APÊNDICES</b> .....                      | 20   |
| <b>ANEXOS</b> .....                         | 27   |

## 1. INTRODUÇÃO

Leucemia mieloide aguda (LMA) consiste em neoplasia hematológica que envolve a proliferação clonal de células precursoras (blastos) da linhagem mieloide, cuja capacidade de diferenciação está bloqueada. O termo mieloide contempla as células que dão origem às linhagens granulocítica (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), monocítica, eritroide e megacariocítica<sup>1</sup>.

O diagnóstico laboratorial é realizado quando a contagem de blastos na medula óssea ou no sangue periférico ultrapassa 20% da celularidade total<sup>2</sup>. O acúmulo de blastos na medula óssea tem como consequência a substituição das células normais, podendo levar a complicações como anemia, sangramento ou infecção<sup>1</sup>.

A LMA corresponde a cerca de 80% das leucemias agudas em adultos<sup>3</sup>. De acordo com uma estimativa do Instituto Nacional do Câncer, são previstos no Brasil, em 2012, 4570 novos casos de leucemia em homens e 3940 em mulheres, o que corresponde a um risco estimado de 5 novos casos para cada 100000 homens e de 4 casos para cada 100000 mulheres<sup>4</sup>.

Uma vez diagnosticada a LMA, deve-se iniciar quimioterapia de indução com o objetivo de atingir a remissão da doença. A quimioterapia combinada é a modalidade primária de tratamento para pacientes portadores de LMA, que inclui citarabina em dose padrão ou alta dose e uma antraciclina. Este esquema é altamente tóxico para o sistema hematopoiético, gerando aplasia medular transitória. O correto manejo das complicações clínicas decorrentes da aplasia pós-quimioterapia é de grande importância na recuperação dos pacientes. A maioria deles permanece internada por um período prolongado e muitos necessitam de suporte transfusional, até que ocorra a recuperação medular.<sup>5</sup>

Dentre os efeitos adversos causados pela quimioterapia, destaca-se a neutropenia. Esta consiste na forma mais bem caracterizada de imunocomprometimento nos pacientes em tratamento para leucemia<sup>6</sup>, predispondo ao surgimento de infecções graves e a uma maior morbimortalidade<sup>7</sup>. É definida pela contagem absoluta de neutrófilos (CAN) abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup> ou que se espera estar abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup> dentro de 48 horas<sup>8</sup>. Pacientes com LMA submetidos à quimioterapia costumam passar por um período prolongado – 2 a 4 semanas – de neutropenia<sup>7,9</sup>.

Febre é o principal e, muitas vezes, único sinal de infecção em pacientes neutropênicos<sup>8,10</sup>. Entretanto, a febre constitui num sinal inespecífico e pode ser de origem não-infecciosa, como: (1) em consequência ao estado hipermetabólico inerente à própria neoplasia<sup>11</sup>; (2) um efeito colateral da quimioterapia; (3) uma reação à transfusão de produtos hematológicos; (4) ou pode ter etiologia alérgica<sup>12</sup>. Mais de 80% dos pacientes com malignidades hematológicas desenvolvem febre durante o período de aplasia pós-quimioterapia<sup>13</sup>. Destes pacientes, há descrição de apenas 20-30% terem alguma infecção definida clinicamente<sup>8</sup> e de até cerca 45% terem bacteremia documentada<sup>14</sup>. A bacteremia documentada encontra-se geralmente associada à neutropenia prolongada e profunda (com duração acima de 7 dias e  $CAN < 100/mm^3$ )<sup>15</sup>.

Além da neutropenia, os pacientes têm outros fatores de risco para infecção, como a quebra da barreira mucosa pela quimioterapia, o uso frequente de corticoides e a necessidade de cateteres venosos profundos para administração das medicações<sup>9</sup>.

Devido à rápida progressão da infecção em pacientes neutropênicos e à inespecificidade dos exames clínicos e radiológicos, deve-se administrar prontamente terapia antimicrobiana empírica de amplo espectro a todo paciente neutropênico que desenvolva febre.<sup>8,12</sup> Ao se diagnosticar um quadro de neutropenia febril, infecções devem ser consideradas as principais causas de febre, até que se prove o contrário<sup>12</sup>.

Desde a introdução empírica de antibióticos de amplo espectro em pacientes neutropênicos febris, a taxa de mortalidade decaiu significativamente. Segundo estudos do *International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC-IATG), a melhora progressiva do manejo dos pacientes neutropênicos com complicações infecciosas permitiu uma queda da taxa de letalidade de 21%, em 1978, para 7%, em 1994<sup>16</sup>. Entretanto, mesmo com a criação de algoritmos para o tratamento dos pacientes neutropênicos febris, deve-se evitar seguir rigidamente uma conduta universal, levando-se em consideração a variação local de prevalência de microorganismos e de resistência antimicrobiana<sup>17,18</sup>. Cada instituição deve considerar durante o tratamento os focos de infecção mais comuns verificados em seus pacientes, o perfil microbiológico do hospital e as principais causas de óbito.

Ponderando as considerações acima, este estudo visa descrever as características locais das infecções associadas à neutropenia febril em pacientes portadores de LMA submetidos à quimioterapia citotóxica em um Serviço de Hematologia do sul do Brasil.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Caracterizar os episódios febris em pacientes portadores de LMA com neutropenia pós-quimioterapia.

### **2.2 Objetivos específicos**

2.2.1 Verificar a frequência de infecções definidas clinicamente e identificar-lhes o foco.

2.2.2 Identificar a frequência de infecções documentadas através de exames laboratoriais nos pacientes neutropênicos febris e a qual classe de microorganismos pertencem;

2.2.3 Verificar a taxa de letalidade da LMA durante a neutropenia febril;

2.2.4 Verificar as causas de óbito durante os episódios de neutropenia febril.

### 3. METODOLOGIA

Este estudo é de caráter descritivo retrospectivo, com dados referentes a pacientes internados de 01 de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2009 na enfermaria de hematologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), Florianópolis, Brasil. Os dados foram obtidos de fontes permanentes de informação, prontuários arquivados no Serviço de Prontuários do Paciente (SPP) do HU-UFSC.

Foram considerados elegíveis os pacientes com diagnóstico de LMA de acordo com os critérios da classificação da OMS<sup>2</sup>, idade de 15 anos completos ou mais, que tenham desenvolvido neutropenia (CAN abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup> ou abaixo de 1000 células/mm<sup>3</sup> com tendência à queda) dentro de 21 dias após o término da quimioterapia e, no mínimo, um episódio febril (temperatura axilar  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  sustentada durante pelo menos 1 hora, ou um episódio único de temperatura axilar  $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$ ) durante a neutropenia. Os subtipos de LMA foram classificados conforme a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O) da OMS(19) e a classificação proposta pelo *French-American-British Cooperative Group* (FAB)(20).

De acordo com estudo publicado pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (*Infectious Diseases Society of America – IDSA*)<sup>8</sup>, todos os pacientes deste estudo foram enquadrados na categoria de alto risco para complicações por possuírem o diagnóstico de LMA e serem submetidos à QTx de indução ou consolidação.

Foram excluídos do estudo os episódios de NF em que a febre tivesse início após 21 dias do término da administração da quimioterapia, se houvesse falta de dados do prontuário, ou devido a término do tratamento em outra instituição antes do desfecho do episódio de NF.

Episódios subsequentes de NF no mesmo paciente foram incluídos como eventos distintos.

As variáveis consideradas no estudo estão registradas no quadro 1.

**Quadro 1** – Descrição das variáveis utilizadas no estudo, sua natureza e forma de utilização

| <b>Variável</b>  | <b>Natureza</b>       | <b>Utilização</b>   |
|--|-----------------------|---|
| <u>Idade</u> : calculada pela diferença entre a data de internação e data de nascimento.   | Quantitativa contínua | Ponto de corte: acima de 15 anos  |
| <u>Sexo</u>  | Qualitativa nominal   | M=masculino<br>F=feminino   |
| <u>Etnia</u>   | Qualitativa nominal   | 1=Branca<br>2=Parda<br>3=Negra<br>4=Amarela   |
| <u>Tipo de LMA*</u>  | Qualitativa nominal   | Classificação do grupo FAB <sup>†</sup> (M0 a M7) e classificação morfológica da 3ª edição do CID-O (OMS) <sup>‡</sup>  |
| <u>Infecção definida clinicamente</u>  | Qualitativa nominal   | N=Não<br>S=Sim  |
| <u>Sítio(s) de infecção(ões)</u> : descrição dos sítios de infecção detectados clinicamente, se houver.  | Qualitativa nominal   | Pneumonia<br>Mucosite<br>Infecção de pele<br>Infecção do local do cateter<br>Gastroenterite<br>Infecção do trato urinário<br>Sinusite<br>Critérios para sepse <sup>§</sup><br>Outros sítios de infecção |
| <u>Infecção documentada laboratorialmente</u>  | Qualitativa nominal   | N= Resultado de todos os exames laboratoriais negativos / indisponíveis<br>S= Resultado de pelo menos um exame laboratorial positivo  |
| <u>Resultados laboratoriais</u> : descrição do resultado por tipo de exame :positivo (1), negativo (0), exame não solicitado, (8) resultado indisponível (9) | Qualitativa nominal   | Hemocultura (0/1/8/9)<br>Coprocultura (0/1/8/9)<br>Urocultura (0/1/8/9)<br>Cultura de ponta de cateter (0/1/8/9)<br>Outro exame   |

|   |                     |   |
|---|---------------------|---|
| <u>Classificação do microorganismo</u>          | Qualitativa nominal | 1= Gram-negativo<br>2= Gram-positivo<br>3= Anaeróbio<br>4= Fungo<br>5= Infecção polimicrobiana  |
| <u>Evolução em 30 dias após a quimioterapia</u> | Qualitativa nominal | 1= Alta hospitalar<br>2= Óbito<br>3= Ainda internado  |
| <u>Causa do óbito</u>                           | Qualitativa nominal | Descrição da causa de óbito conforme o preenchimento do atestado de óbito (causas imediata, intermediária e básica do óbito), através dos códigos do CID-10 <sup>  </sup> |

\*LMA= leucemia mieloide aguda

†FAB= classificação French-American-British<sup>20</sup>

\*CID-O (OMS)= Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, 3ª edição, da Organização Mundial da Saúde<sup>19</sup>

§ Consideraram-se critérios para sepse os descritos por Levy *et al.*<sup>21</sup>

|| CID-10= Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão

Os pacientes foram submetidos a esquemas de QTx combinando citarabina e uma antraciclina, com algumas variações, seguindo os protocolos do serviço de hematologia descritos no apêndice 1. Os pacientes neutropênicos febris foram submetidos à antibioticoterapia de amplo espectro, seguindo os protocolos descritos por período nos apêndices 2 e 3.

Os pacientes que tiveram mais de uma internação com NF tiveram a idade da primeira internação considerada para a estatística.

A origem da febre nos pacientes foi classificada como (1) infecção definida clinicamente, (2) definida por exames laboratoriais ou (3) febre de origem obscura. O mesmo episódio poderia ter infecção definida clinicamente e por exames laboratoriais.

O protocolo para coleta de hemocultura no HU-UFSC consistiu de, no mínimo, duas amostras de sangue periférico após a detecção de febre, antes de iniciar a antibioticoterapia. Na presença de um acesso venoso central, uma amostra de sangue foi coletada do lúmen do cateter, além da amostra de uma veia periférica. Cada coleta conteve 10 mL de sangue que eram divididos em 2 frascos, para bactérias aeróbias e anaeróbias. No caso de hemocultura positiva para estafilococos coagulase-negativa, ao menos duas amostras coletadas em diferentes locais deveriam ser positivas para considerar a presença de infecção, caso contrário seria considerada contaminação da amostra.



Considerou-se uma infecção como polimicrobiana quando dois ou mais microorganismos fossem isolados durante o mesmo episódio de NF.

O fim do episódio de NF foi definido como a data em que o paciente ficou afebril, sem recidiva da febre em até 72 horas, ou a data de óbito durante o período de NF.

A taxa de letalidade da LMA durante a NF foi calculada pelo número de óbitos em 30 dias após o início da febre, dividido pelo número de pacientes inclusos.

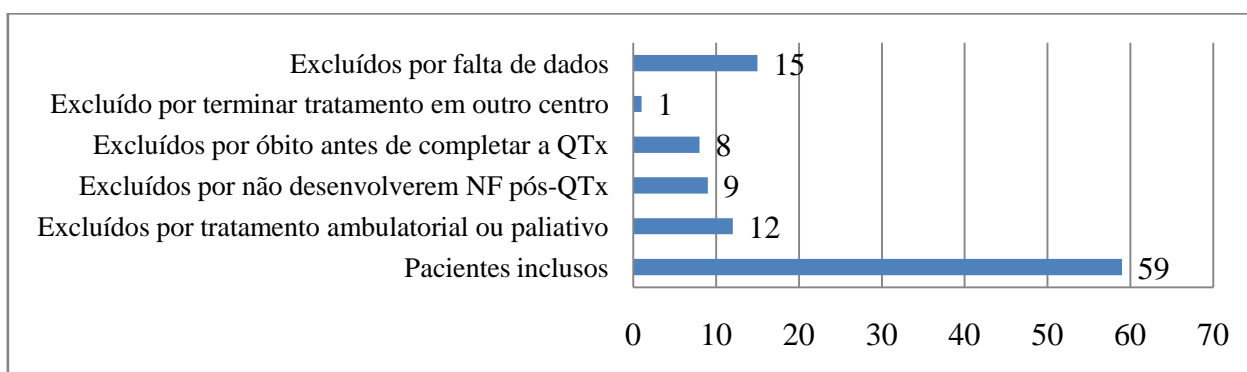
Para a coleta de informações, criou-se um banco de dados no programa EpiData 3.1. Os dados digitados neste programa foram posteriormente exportados ao programa Excel 2007, sendo analisadas as frequências absoluta e relativa das variáveis estudadas. O modelo da ficha de coleta de dados está demonstrado no apêndice 4.

Para controlar um possível viés de seleção, realizou-se uma restrição das características dos pacientes incluídos no estudo (pacientes portadores de LMA internados com NF após quimioterapia). O viés de migração foi contornado pela exclusão de pacientes que terminassem seus tratamentos em outras instituições e o viés de aferição foi minimizado pela utilização de um banco de dados padronizado.

Este estudo faz parte do projeto “Estudo sobre a prevalência, características clínicas e laboratoriais, sócio-demográficas e sobrevida dos pacientes com Neoplasia Hematológica atendidos no Hospital Universitário-UFSC”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob certificado número 913 de 30 de agosto de 2010 (anexo 1).

Verificou-se a importância da realização deste estudo em um trabalho prévio<sup>22</sup>.

Entre janeiro de 2001 e dezembro de 2009, um total de 104 pacientes com diagnóstico de LMA foram internados na enfermaria de hematologia do HU-UFSC. Conforme observado na figura 1, cinquenta e nove pacientes satisfizeram os critérios de inclusão.



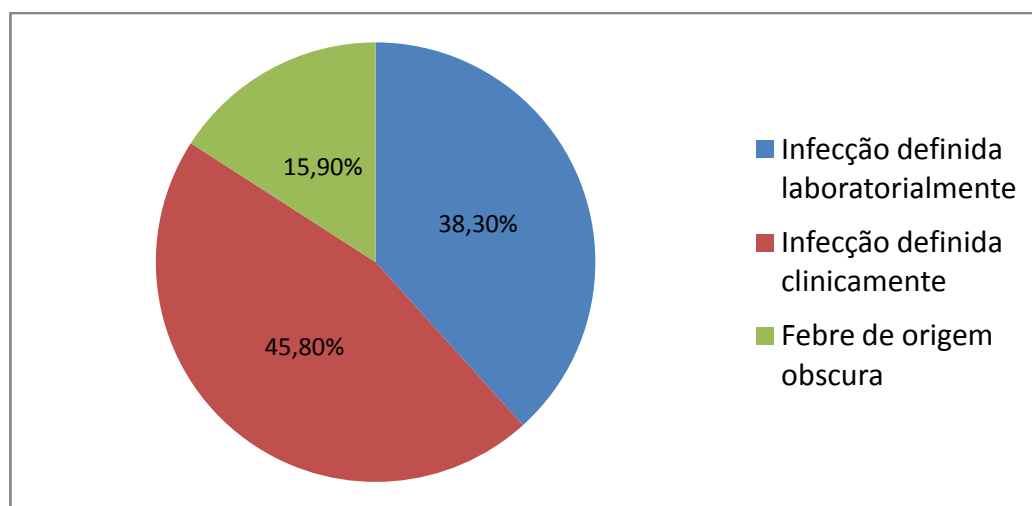
**Figura 1** – Inclusão de Pacientes

## 4. RESULTADOS

Os 59 pacientes estudados tiveram um total de 107 episódios de neutropenia febril, resultando numa média de 1,81 episódios por paciente (variação de 1 a 6 episódios por paciente).

Houve um total de 33 homens e 26 mulheres. A média de idade dos pacientes, no início do tratamento, foi de 47,69 anos (15,9 – 80,4 anos). Cinquenta e sete pacientes eram brancos, um era negro e um paciente não teve sua etnia informada. O subtipo de LMA mais frequente foi o de leucemia promielocítica aguda em 15 pacientes (24,59% dos diagnósticos), seguido de leucemia mielomonocítica aguda em 13 pacientes (22,03%).

Dos 107 episódios de neutropenia, em 17 não se encontrou causa para a febre, em 49 foram definidas infecções clinicamente e em 41 foram identificados microorganismos como causa da febre (figura 2).



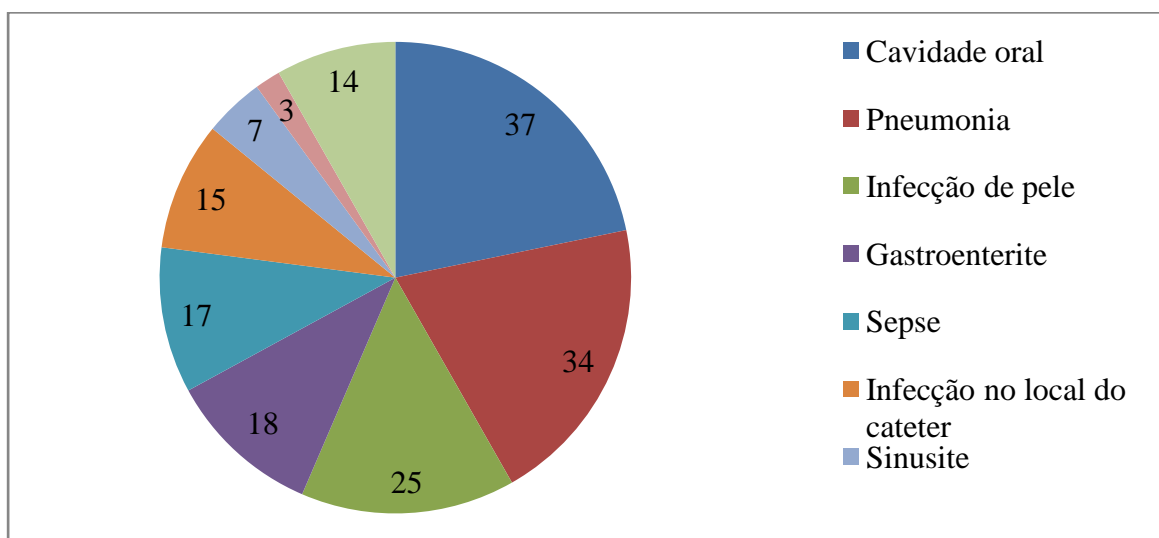
**Figura 2** – Etiologia da febre

No total, foram identificados 170 sítios de infecção clínica, sendo cavidade oral e pulmão os sítios mais frequentes, com 37 (21,76%) e 34 casos (20%) respectivamente. Os resultados obtidos encontram-se na figura 3. Os outros sítios de infecção encontrados foram

flebite (n=6), colecistite alitiásica (n=3), orquiepididimite, vulvovaginite, herpes vaginal, úlcera genital e conjuntivite, os últimos com um caso cada.

Houve 51 exames laboratoriais positivos; destes, 43 foram documentados por culturas e 8 por outros exames. Quatro pacientes apresentaram culturas de diferentes locais positivas para o mesmo microorganismo no mesmo episódio de NF. Nestes casos, o microorganismo foi contado apenas uma vez. Seis pacientes apresentaram culturas positivas para diferentes microorganismos no mesmo episódio de NF (infecção polimicrobiana). Nestes casos, cada microorganismo foi contado separadamente. No total, foram detectados 41 microorganismos em culturas. Os resultados estão demonstrados nas tabelas 2 e 3.

Os casos de infecção detectados por outros exames laboratoriais (n=8) apresentaram os seguintes resultados: seis positivos para pesquisa de toxinas A e B de *Clostridium difficile* nas fezes, um positivo para *Strongyloides stercoralis* no parasitológico de fezes, e uma pesquisa positiva para criptococo no líquor pelo teste tinta da China.



**Figura 3** – Sítios de infecção definidos clinicamente

**Tabela 2** – Exames laboratoriais positivos para detecção de microorganismos

| Técnica                      | Número de resultados positivos |
|------------------------------|--------------------------------|
| Hemocultura                  | 28                             |
| Cultura de ponta de cateter  | 4                              |
| Urocultura                   | 9                              |
| Coprocultura                 | 1                              |
| Cultura de secreção traqueal | 1                              |
| Outros                       | 8                              |
| <b>Total</b>                 | <b>51</b>                      |

**Tabela 3** – Microorganismos identificados em culturas

| <b>Microorganismo</b> | <b>Número de resultados positivos</b> |
|-----------------------|---------------------------------------|
| Gram-negativos        | 31                                    |
| Gram-positivos        | 9                                     |
| Anaeróbios            | -                                     |
| Fungos                | 1                                     |
| <b>Total</b>          | <b>41</b>                             |

Neste estudo verificou-se positividade de 30,43% das hemoculturas colhidas, sendo 74,2% positivas para gram-negativos e 25,8% para gram-positivos. Não houve hemoculturas positivas para bactérias anaeróbias ou fungos.

Em relação à evolução em 30 dias após o término da QTx, dos 59 pacientes estudados, trinta e um receberam alta hospitalar, vinte foram a óbito e 8 permaneciam internados no serviço.

As causas de óbito registradas nos atestados de óbito dos pacientes estão descritas na tabela 4, segundo a Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão (CID-10)<sup>22</sup>.

**Tabela 4** – Causa imediata do óbito, segundo registros dos atestados de óbito dos pacientes neutropênicos febris entre 2001 e 2009 – HU/UFSC\*

| <b>Descrição CID-10<sup>†</sup></b>             | <b>Código CID-10</b> | <b>Número de pacientes</b> |
|---|----------------------|----------------------------|
| Septicemia não especificada                     | A41.9                | 7                          |
| Insuficiência respiratória aguda                | J96.0                | 5                          |
| Choque cardiogênico                             | R57.0                | 2                          |
| Pneumonia não especificada                      | J18.9                | 2                          |
| Edema pulmonar, não especificado de outra forma | J81.0                | 1                          |
| Insuficiência cardíaca congestiva               | I50.0                | 1                          |
| Sem descrição no prontuário                     | -                    | 2                          |

\* HU-UFSC= Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

<sup>†</sup> CID-10= Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão<sup>22</sup>

Dos 18 pacientes cuja causa de óbito era conhecida, 10 (55,5%) se deveram a infecção.

Dos 107 episódios de NF, oito receberam antibioticoprofilaxia e 13 receberam profilaxia para fungos. Todos os pacientes receberam antibioticoterapia empírica, exceto um, pois foi a óbito logo após o início da febre.

## 5. DISCUSSÃO

A literatura relacionada à neutropenia febril e suas características é bastante extensa<sup>7-9,14,15,17,18,23-26</sup>. Para o nosso estudo realizamos uma revisão ampla e pudemos verificar a heterogeneidade entre os diversos estudos, tanto no que se refere à época em que o trabalho foi realizado, o tipo de paciente e seu diagnóstico e a instituição. Fizemos uma tabela comparativa para facilitar nossa análise nessa discussão (apêndice 5).

Em relação aos sítios de infecção detectados clinicamente, foi descrito em estudo realizado na Hungria, por Rókusz e László<sup>27</sup>, com 52 pacientes neutropênicos febris portadores de malignidades hematológicas (linfoma não-Hodgkin, LMA, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiplo e leucemia linfocítica crônica), o sítio de infecção mais comum como pneumonia, sendo responsável por 42% das infecções encontradas.

Em nosso estudo, pneumonia correspondeu a 20% das infecções identificadas. Acreditamos que a incidência de pneumonia nos pacientes tenha sido maior que a registrada, pois foi observado, durante a coleta de dados, indisponibilidade de informações importantes para definição do diagnóstico.

As infecções da cavidade oral, em nosso trabalho, constituíram 21,76% do total, a maioria (20/37) devido à monilíase. A própria doença de base e a toxicidade da quimioterapia poderiam contribuir para esta incidência, visto que são fatores de risco para mucosite<sup>8</sup>.

Quanto às infecções definidas por exames laboratoriais, comparamos os resultados referentes às hemoculturas. Em nosso estudo verificou-se positividade de 30,43% das hemoculturas colhidas. Syrjälä *et al.*<sup>14</sup> publicaram, em 2010, um estudo multicêntrico prospectivo realizado na Finlândia referente a 327 pacientes portadores de LMA internados entre 1992 e 2001, cuja idade média foi 47,7 anos e detectaram 956 episódios de NF, dos quais 456 (47,7%), tinham hemoculturas positivas. O estudo de Rókusz e László<sup>27</sup> demonstrou 37,7% de hemoculturas positivas em pacientes neutropênicos febris.

Essa discreta diminuição de hemoculturas positivas, em relação à literatura estudada, possivelmente foi devida ao protocolo de coleta da época, de 10 mL de sangue divididos em dois frascos. Em 2010, foi publicada uma atualização do guia para uso de antimicrobianos em pacientes neutropênicos com câncer da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas<sup>8</sup> em que o volume de sangue sugerido para uma maior positividade das hemoculturas, era de 20 mL de

sangue, divididos em um tubo para aeróbios e em outro para anaeróbios. Durante nossa coleta de dados, esse aspecto foi detectado, discutido e modificado pela equipe de hematologia do HU, para um melhor atendimento aos nossos pacientes.

Também foi observado que alguns resultados de hemoculturas, indisponíveis nos prontuários, não estavam no sistema de informações, o que prejudicou nossa coleta e posterior análise.

Os resultados das hemoculturas descritos neste estudo diferiram dos encontrados recentemente na literatura (Apêndice 6). Neste estudo foi descrito predomínio de bacteremias por gram-negativos (74,2%). Syrjälä et al.<sup>14</sup>, Wisplinghoff et al.<sup>25</sup> e Rókus e László<sup>27</sup> descreveram predomínio de gram-positivos em seus estudos, respectivamente 60,2%, sessenta e um por cento e 78% dos resultados de hemoculturas.

Em uma revisão dos estudos realizados pelo grupo EORTC-IATG<sup>5</sup>, observou-se predomínio de bacteremia por gram-negativos entre 1973 e 1985, principalmente por *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella* spp, entretanto as taxas de infecção por gram-positivos aumentaram progressivamente. A partir de 1986, ocorreu a inversão do padrão de microorganismos encontrados nestes pacientes, predominando gram-positivos desde então.

As justificativas encontradas para tal mudança consistem no início do uso de antibioticoprofilaxia com quinolonas para os pacientes neutropênicos, que previnem a infecção por gram-negativos, mas não por gram-positivos<sup>14</sup>; uso prolongado de cateter venoso profundo nos pacientes submetidos à quimioterapia, que aumenta a incidência de infecção por cocos gram-positivos; potência crescente dos quimioterápicos, com maior quebra da barreira mucosa permitindo maior taxa de infecção por bactérias gram-positivas residentes da flora oral; uso de antiácidos e bloqueadores dos receptores H<sub>2</sub><sup>28</sup>.

No presente estudo, a antibioticoprofilaxia não foi rotina e a incidência de mucosite foi elevada. Apesar da tentativa de obter dados a respeito da utilização de cateteres venosos profundos nos pacientes estudados, isto não foi possível pela falta de dados como o local de inserção do cateter e o seu tempo de permanência. Também não foram coletados dados acerca da utilização de antiácidos.

A taxa de letalidade da LMA nos pacientes neutropênicos febris descrita por Syrjälä et al.<sup>14</sup>, foi de 12,23% (40/327). Rókus e László<sup>27</sup> tiveram taxa de letalidade das malignidades hematológicas em pacientes com NF de 28,84% (15/52). Wisplinghoff et al.<sup>25</sup> realizaram um estudo multicêntrico longitudinal cujos pacientes tinham malignidades sólidas e hematológicas, entre 1995 e 2000. A taxa de letalidade por eles encontrada nos pacientes neutropênicos febris foi de 36,06% (251/696). Velasco et al.<sup>24</sup> realizaram estudo na cidade do

Rio de Janeiro com dados referentes a pacientes com malignidades hematológicas (leucemias agudas e crônicas, mieloma múltiplo e linfoma) internados entre 2000 e 2001, que demonstrou diferença considerável entre a taxa de letalidade de pacientes neutropênicos em relação aos não-neutropênicos (31,9% vs. 12,2%, respectivamente;  $P=0.02$ ).

Como relatado, a taxa de letalidade observada em outros estudos variou de 12,23% a 36,06%. Em nosso estudo obtivemos uma taxa de letalidade de 33,89%, de acordo com a literatura internacional.

Dados acerca das causas de óbito em pacientes neutropênicos febris necessitam de especial atenção. Já foi discutida em outros estudos a dificuldade para definir se as causas de óbito são devidas à neoplasia de base, a comorbidades, a complicações pulmonares ou à sepse<sup>24,29</sup>.

No presente estudo, dificuldades semelhantes foram encontradas pelos médicos assistentes. Dos 18 óbitos cujas causas foram encontradas, dez (55,55%) tiveram causa infecciosa. Syrjälä *et al.*<sup>14</sup> descreveram 87,5% (35/40) dos óbitos por infecção. Rókus e László<sup>27</sup> descreveram 9 óbitos durante o período de neutropenia febril, sendo 4 destes devidos à infecção. Os achados demonstram a predominância das causas infecciosas para o óbito destes pacientes e, conseqüentemente, a importância do tratamento agressivo dos quadros de neutropenia febril.

Considerando-se a importância do tema, sugere-se para novos estudos: (1) descrever a frequência e a gradação de efeitos colaterais da QTx que possam estar associados à incidência de bacteremia e a pior prognóstico; (2) detalhar quais microorganismos foram identificados em culturas e o grau de resistência antimicrobiana encontrada; (3) relacionar os sítios de infecção definidos clinicamente com as infecções definidas laboratorialmente; (4) verificar a frequência com que os pacientes são submetidos à cateterização venosa profunda e a duração da permanência do acesso; (5) correlacionar os sítios de infecção e os microorganismos identificados com o prognóstico dos pacientes.

A realização de um estudo prospectivo seria ideal para uma avaliação completa destes pacientes, evitando a perda de dados inerente a um estudo com caráter retrospectivo.



## 6. CONCLUSÃO

6.1 A frequência de infecções definidas clinicamente é de 45,8%. Os focos mais frequentes de infecção são cavidade oral e pulmão.

6.2 A frequência de infecções definidas laboratorialmente é de 38,3%. As hemoculturas contribuem com mais da metade das identificações de microorganismos. Houve predomínio de gram-negativos nas hemoculturas.

6.3 A taxa de letalidade é de 33,89%.

6.4 A principal causa de óbito durante os episódios de neutropenia febril é infecção, predominando o foco pulmonar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anastasi J, Connor RF. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia [Internet]. 2012 [acesso em 11 de maio de 2012];Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-acute-myeloid-leukemia?source=search\\_result&search=Clinical+manifestations,+pathologic+features,+and+diagnosis+of+acute+myeloid+leukemia&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-acute-myeloid-leukemia?source=search_result&search=Clinical+manifestations,+pathologic+features,+and+diagnosis+of+acute+myeloid+leukemia&selectedTitle=1~150)
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber D a, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937–51.
3. Ministério da Saúde (Brasil) Instituto Nacional do Câncer. Leucemia mielóide aguda em adultos. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2002;48(3):313–5.
4. Ministério da Saúde (Brasil) Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, Inca: Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância; 2011.
5. Larson RA. Induction therapy for acute myeloid leukemia in younger adults [Internet]. 2012 [acesso em 20 de maio de 2012];Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/induction-therapy-for-acute-myeloid-leukemia-in-younger-adults?source=search\\_result&search=Induction+therapy+for+acute+myeloid+leukemia+in+younger+adults&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/induction-therapy-for-acute-myeloid-leukemia-in-younger-adults?source=search_result&search=Induction+therapy+for+acute+myeloid+leukemia+in+younger+adults&selectedTitle=1~150)
6. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr;40:S240–5.
7. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K. Applying the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients. *Ann Hematol*. 2008 Jul;87(7):563–9.
8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan;52(4):e56–e93.
9. Craig M, Cumpston AD, Hobbs GR, Devetten MP, Sarwari AR, Ericson SG. The clinical impact of antibacterial prophylaxis and cycling antibiotics for febrile neutropenia in a hematological malignancy and transplantation unit. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Apr;39(8):477–82.

10. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med.* 2005;51:S42–S48.
11. Bodey GP. Fever and neutropenia: the early years. *J Antimicrob Chemother.* 2009 May;63 Suppl 1:i3–i13.
12. Rókus L. Infections of febrile neutropenic patients in malignant hematological diseases [PhD thesis]. Budapest: Semmelweis University; 2005.
13. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 15;39(Suppl 1):S32–7.
14. Syrjälä H, Ohtonen P, Kinnunen U, Rätty R, Elonen E, Nousiainen T, et al. Blood stream infections during chemotherapy-induced neutropenia in adult patients with acute myeloid leukemia: treatment cycle matters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 Oct;29(10):1211–8.
15. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966 Feb;64(2):328–40.
16. Viscoli C. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer.* 2002 Mar;38:S82–7.
17. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer.* 2005 Mar;103(6):1103–13.
18. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul;39(Suppl 1):S7–S10.
19. Organização Mundial de Saúde. CID-O – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 2005.
20. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D a, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 1985 Oct;103(4):620–5.
21. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296–327.
22. Bento LB. Leucemia mieloide aguda: análise de sobrevivência de 105 casos do hospital universitário de Florianópolis, 2000-2009. Trabalho de conclusão de curso. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2010.
23. Organização Mundial de Saúde. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10<sup>a</sup> revisão [Internet]. São Paulo.

Universidade de São Paulo: 2008. Disponível em:  
<http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>

24. Blijlevens NMA, Donnelly JP, Pauw BED. Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk-based therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(Suppl 4):47–52.
25. Velasco E, Byington R, Martins CAS, Schirmer M, Dias LMC, Gonçalves VMSC. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003 Mar;22(3):137–43.
26. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003 May;36(9):1103–10.
27. Sepkowitz KA. Treatment of Patients with Hematologic Neoplasm, Fever, and Neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2005;40(Suppl 4):S253–256.
28. Rókusz L, László L. Infections of febrile neutropenic patients in malignant hematological diseases (second study period). *Military medicine.* 2005 Aug;170(8):653–7.
29. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis.* 1999 Sep;29(3):490–4.
30. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schønheyder HC, Rothman KJ, Sørensen HT. Short-term mortality of bacteraemia in elderly patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2006 Jan;132(1):25–31.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado da Universidade Federal de Santa Catarina, em 16 de junho de 2011.

Adotou-se o formato artigo, conforme as normas para envio de manuscritos da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (anexo 2), disponíveis em <http://sbhh.com.br/biblioteca/Instrucoes-autores-2009.pdf> (requisitos de 22/01/2012).

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE 1

### PROTOSCOLOS DE TRATAMENTO PARA AS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS

#### 1. PROTOCOLO DE TRATAMENTO PARA AS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS NÃO-PROMIELOCÍTICAS

**Indução** – um ciclo (dois, se o paciente não entrar em remissão após o primeiro)

Alopurinol 100 a 300mg/dia.

Hidratação: 2000 mL de soro glicosado a 5% e 1000 mL de soro fisiológico.

Esquema de quimioterapia:

- Mitoxantrona: 12mg/m<sup>2</sup>/d com 250mL de soro fisiológico intravenoso (IV) em 1 hora - D2-4

- Ara-C: 120mg/m<sup>2</sup>/d em infusão contínua IV por 24 horas diluído em 500 mL de soro glicosado a 5%

Fazer aspirado de medula óssea e imunofenotipagem no D21 após os dois primeiros ciclos.

**Consolidação:** idêntica ao ciclo de indução

**Intensificação:** 2 ciclos

- Ara-C: 1g/m<sup>2</sup>/dose IV 12/12h (D1-4) – cada dose diluída em 500 mL de soro glicosado a 5%

- Mitoxantrona: 12mg/m<sup>2</sup>/dia IV em soro fisiológico em 1 hora

Solicitar ecocardiograma antes e após todo o tratamento.

#### 2. PROTOCOLO DE TRATAMENTO PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PROMIELOCÍTICA E SUAS VARIANTES

Fonte: Blood. 1999 Aug;94(4):1192-200.

##### **Indução:**

Pacientes com 65 anos ou menos, com menos de 5000 leucócitos, iniciam ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/d por via oral dividido em duas doses e iniciam QTx no D3 com o seguinte esquema: ARA-C 200mg/m<sup>2</sup>/d por 7 dias e daunorubicina 60mg/m<sup>2</sup>/d por 3 dias.

Pacientes com 66 a 75 anos e aqueles com contagem de leucócitos acima de 5000 à apresentação recebem ATRA com a QTx desde D1.

Observações: O mitoxantrone na dose de 12 mg/m<sup>2</sup> pode substituir a daunorubicina. A contagem de plaquetas deve ser mantida acima de 50000/mm<sup>3</sup>. Os distúrbios de coagulação devem ser convenientemente tratados.

##### **Consolidação:**

Paciente em remissão completa. Realizam-se dois cursos (nos pacientes acima de 65 anos, apenas o curso 2). O primeiro curso é idêntico ao da indução. O segundo curso é contituído por daunorubicina 45mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias associado a ARA-C: 1g/m<sup>2</sup> de 12/12h por 4 dias. A daunorubicina pode ser substituída por mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup>.

##### **Manutenção (2 anos):**

Após 4 semanas da recuperação inicia-se: ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/dia, por 15 dias a cada 3 meses; 6-MP: 90mg/m<sup>2</sup>/d por via oral; MTX: 15mg/m<sup>2</sup>/semana via oral.

## APÊNDICE 2

### PROTOCOLO DE TRATAMENTO ANTIMICROBIANO PARA PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS DE ALTO RISCO ATÉ 2003

**D1** - Colher culturas e iniciar: Ceftriaxona 2g EV/dia ou ceftazidima 2g EV 8/8hs  
Amicacina 15mg/Kg/dia EV

**D3** - 1. Se persistir febril, mas hemodinamicamente estável, sem disfunção orgânica, culturas negativas, sem foco aparente, não modificar o antibiótico, mas solicitar culturas.

2. Se hemodinamicamente estável, mas evoluindo com disfunção orgânica, ou foco de infecção aparente, culturas negativas, colher culturas e iniciar uma das alternativas:

- Vancomicina 1g EV em 2hs de 12/12hs
- Cefepime 2g EV de 12/12hs

3. Se hemodinamicamente instável (hipotensão) com ou sem disfunção orgânica, culturas ainda negativas, colher culturas e iniciar a seguinte conduta:

- Suspende Ceftriaxona
- Acrescentar uma das alternativas em ordem de prioridade:
  - a. Imipenen 500mg 6/6hs EV
  - b. Meropenen 1g 8/8hs EV
  - c. Cefepime 2g EV 12/12hs

**D5** - 1. Se persistir febril e não tiver sido modificado antibiótico: igual D3.2

2. Se hemodinamicamente instável: igual item D3.3

3. Se já tiver iniciado item D3.2, hemodinamicamente estável, acrescentar:

- Anfotericina B: 0,5mg/Kg/dia EV em 3hs em infusão com dipirona 2ml, solucortef 50mg, heparina 1000U (se plaquetas acima de 50000).
- Solicitar TC de tórax para investigar foco fúngico.

4. Se já iniciou item D3.2, e hemodinamicamente instável: igual D3.3 e acrescentar igual D5.3.

5. Se já tiver iniciado item D3.3: igual D5.3 + vancomicina.

**D7** - 1. Se persistir febril, culturas negativas, sem foco aparente, em uso do item D3.2, hemodinamicamente estável, iniciar igual D5.3.

2. Se hemodinamicamente instável: seguir igual item D5.4.

3. Se já tiver iniciado D3.3, seguir conduta do item D5.5

4. Se TC sugestiva de fungo e persistir febril: dobrar a dose da Anfotericina.

**D9** - Se persistir febril e estiver usando ceftriaxona, amicacina, vancomicina e anfotericina B, não tiver local de infecção que sugira estafilococo, culturas negativas, colher novas culturas, suspender ceftriaxona e vancomicina e iniciar o mesmo que D3.3.



## APÊNDICE 3

### PROTOCOLO DE TRATAMENTO ANTIMICROBIANO PARA PACIENTES NEUTROPÊNICOS FEBRIS DE ALTO RISCO A PARTIR DE 2003

Utilizar como tratamento inicial monoterapia com uma das opções a seguir: piperacilina/tazobactam (4,5g IV 4x/dia); cefepime (2,0g IV 3x/dia) ou meropenem (1g IV 3x/dia).

Obs.: Se suspeita forte de estafilococos coagulase-negativa usar vancomicina; se suspeita de *Stenotrophomonas maltophilia* considerar o uso de sulfametoxazol/trimetoprim.

Considerar o uso de glicopeptídeos, como vancomicina, na primeira linha, se houver infecção relacionada a cateter (sinais de inflamação no local da inserção, ao longo do túnel ou MRSA) ou se o paciente tiver mucosite grave.

Reavaliar em 48 horas:

1. Se afebril sem causa definida: manter antibioticoterapia IV.
2. Se afebril com causa definida: continuar a antibioticoterapia adequada baseada no resultado da cultura.
3. Se persistência da febre, reavaliar o paciente diariamente (anamnese e exame físico) e repetir exames laboratoriais e radiológicos de acordo com a clínica.
4. Se piora do quadro clínico, mudar o antibiótico (exemplo de piperacilina/tazobactam para meropenem). Considerar adicionar um glicopeptídeo se houver evidência de infecção em linha venosa ou mucosite.

Se febril até os dias 4-6 dias:

1. Considerar adicionar terapia antifúngica (se persistir neutropênico, instável clinicamente, piora radiológica) e reavaliar antibióticos em 48 h.
2. Repetir radiografia de tórax se houver sintomas pulmonares / considerar broncoscopia se lesão pulmonar com LBA e TC de tórax. Iniciar fluconazol IV se o paciente não estiver em uso de azoles profiláticos. Se em uso de azole iniciar anfotericina B (ou caspofungina).
3. Se LBA positivo para fungos, ou PCR ou galactomanana positivo para *Aspergillus*: considerar uso de voriconazole ou anfotericina B.

Duração da terapia antimicrobiana:

Em pacientes afebris por 3 dias com neutrófilos acima ou igual a 500/mm<sup>3</sup>, os antibióticos podem ser suspensos se as culturas indicarem erradicação do microorganismo, todos os sítios infecciosos estiverem resolvidos, o paciente não tiver sinais ou sintomas de infecção e se houver queda dos marcadores de inflamação.

Em pacientes com neutrófilos abaixo de 500/mm<sup>3</sup> e com os fatores acima encontrados, pode-se suspender os antibióticos se estiver afebril há 5 a 7 dias. Em pacientes com neutrófilos abaixo de 500/mm<sup>3</sup> de alto risco (presença de mucosite, úlceras, sangramentos, infecção em sítio de cateter ou procedimentos invasivos), continuar os antibióticos até o paciente receber pelo menos 10 dias ou até os neutrófilos ficarem acima de 500/mm<sup>3</sup>.

Pacientes que tiveram os antibióticos suspensos enquanto neutropênicos devem ser monitorados para qualquer sinal/sintoma de infecção e a terapia reiniciada se necessário.

Pacientes que se mantêm febris após a CAN ficar acima de 500/mm<sup>3</sup> devem ser investigados para infecção fúngica.

## APÊNDICE 4

### FICHA DE COLETA DE DADOS

#### I) IDENTIFICACAO

Numero do prontuário: \_\_\_\_\_  
 Nome do paciente: \_\_\_\_\_  
 Data de internação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Data de alta (óbito): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Sexo (M / F): \_\_\_\_\_  
 Etnia (1:Br, 2:Parda, 3:Neg, 4:Am): \_\_\_\_\_

Enterobacter spp.: \_\_\_\_\_  
 Acinetobacter spp.: \_\_\_\_\_  
 Candida: \_\_\_\_\_  
 Aspergillus: \_\_\_\_\_  
 Outros: \_\_\_\_\_ Qual(is): \_\_\_\_\_

Resultado TSA (0/1): \_\_\_\_\_  
 Microorg. resistente/sensível/indeterminado a (R/S/I): \_\_\_\_\_

#### II) SOBRE A DOENÇA

Cod. Morf. da LMA pelo CID-0: \_\_\_\_\_  
 Subtipo LMA - M0 a M7: \_\_\_\_\_  
 Intensidade da quimioterapia: \_\_\_\_\_  
 1 Primeira indução  
 2 Segunda inducao  
 3 Terceira inducao  
 4 Quimio pos-primeira inducao  
 5 Quimio pos-segunda inducao  
 6 Pos-transplante autologo  
 7 Pos-transplante alogenico

Penicilinas (ampicilina/amoxicilina): \_\_\_\_\_  
 Amoxi + clavulanato: \_\_\_\_\_  
 Meticilina ou Oxacilina: \_\_\_\_\_  
 Vancomicina ou Teicoplanina: \_\_\_\_\_  
 Aminoglicosídeos (gentamicina/estrepto): \_\_\_\_\_  
 Quinolonas (ciprofloxacino/norflox): \_\_\_\_\_  
 Cefalosp 1a (cefalotina/cefazolina): \_\_\_\_\_  
 Cefalosp 2a (cefotaxima): \_\_\_\_\_  
 Cefalosp 3a (ceftazidima/ceftriaxone): \_\_\_\_\_  
 Cefalosp 4a (cefepime): \_\_\_\_\_  
 Carbapenem (imipenem): \_\_\_\_\_  
 Pipe + tazo: \_\_\_\_\_  
 Sulfa + trimetoprim: \_\_\_\_\_

#### III) EPISODIO DE NEUTROPENIA FEBRIL

Data de inicio da quimio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Data de termino da quimio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Data de inicio da febre: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Dias apos inicio QT p/ começar a febre: \_\_\_\_\_  
 Data de termino da febre: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Duracao da febre em dias: \_\_\_\_\_  
 N° neutrófilos (segm + bast) no 1° dia febril: \_\_\_\_\_

#### VII) USO DE ANTIMICROBIANOS (S/N): \_\_\_\_\_

Antibiótico profilático\* (cipro): \_\_\_\_\_  
 Antifúngico profilático\* (fluconazol): \_\_\_\_\_  
 \*Profilático = paciente neutropênico sem febre!

1° tratamento antimicrobiano: (S/N): \_\_\_\_\_  
 Cefalosporina - 2°g: \_\_\_\_\_ 3°g: \_\_\_\_\_ 4°g: \_\_\_\_\_  
 Quinolona: \_\_\_\_\_ Pipe + tazo: \_\_\_\_\_  
 Amicacina/genta: \_\_\_\_\_ Oxacilina: \_\_\_\_\_  
 Clindamicina: \_\_\_\_\_ Vancomicina: \_\_\_\_\_  
 Carbapenem: \_\_\_\_\_ Metronidazol: \_\_\_\_\_  
 Macrolídeo: \_\_\_\_\_ Fluconazol: \_\_\_\_\_  
 Anfotericina B: \_\_\_\_\_ Aciclovir: \_\_\_\_\_

#### IV) CLINICA

Infecção definida clinicamente (S/N): \_\_\_\_\_  
 Sítio de infecção:  
 Sepsis: \_\_\_\_\_ ITU: \_\_\_\_\_  
 Pulmonar: \_\_\_\_\_ Sinusopatia: \_\_\_\_\_  
 Mucosite: \_\_\_\_\_ Gastroenterite: \_\_\_\_\_  
 Pele: \_\_\_\_\_ Cateter: \_\_\_\_\_

1° tratamento eficaz (S/N): \_\_\_\_\_  
 Mudança de tratamento instituída (S/N): \_\_\_\_\_  
 Pq mudou (1:cultura/ 2:QC/ 3:OSI\*/ 4:PF\*): \_\_\_\_\_  
 2° tratamento antimicrobiano instituído:  
 Cefalosporina - 2°g: \_\_\_\_\_ 3°g: \_\_\_\_\_ 4°g: \_\_\_\_\_  
 Quinolona: \_\_\_\_\_ Pipe + tazo: \_\_\_\_\_  
 Amicacina/genta: \_\_\_\_\_ Oxacilina: \_\_\_\_\_  
 Clindamicina: \_\_\_\_\_ Vancomicina: \_\_\_\_\_  
 Carbapenem: \_\_\_\_\_ Metronidazol: \_\_\_\_\_  
 Macrolídeo: \_\_\_\_\_ Fluconazol: \_\_\_\_\_  
 Anfotericina B: \_\_\_\_\_ Aciclovir: \_\_\_\_\_

#### V) IMAGEM

Exames de imagem:  
 RX de tórax (0/1/9: result não dispon.): \_\_\_\_\_  
 Normal (S/N): \_\_\_\_\_  
 Consolidacao com bronc. aéreo (S/N): \_\_\_\_\_  
 Infiltrado intersticial (S/N): \_\_\_\_\_  
 Infiltrado "algodonoso" (S/N): \_\_\_\_\_  
 Lesao nodular única (S/N): \_\_\_\_\_  
 Lesoes nodulares múltiplas (S/N): \_\_\_\_\_  
 Derrame pleural (S/N): \_\_\_\_\_  
 Outra anormalidade (S/N): \_\_\_\_\_  
 Outro exame de imagem: \_\_\_\_\_

2° tto eficaz (S/N): \_\_\_\_\_  
 Nova mudança de tratamento instituída (S/N): \_\_\_\_\_  
 Pq mudou (1:cultura/ 2:QC/ 3:OSI\*/ 4:PF\*): \_\_\_\_\_  
 3° tratamento antimicrobiano instituído:  
 Cefalosporina - 2°g: \_\_\_\_\_ 3°g: \_\_\_\_\_ 4°g: \_\_\_\_\_  
 Quinolona: \_\_\_\_\_ Pipe + tazo: \_\_\_\_\_  
 Amicacina/genta: \_\_\_\_\_ Oxacilina: \_\_\_\_\_  
 Clindamicina: \_\_\_\_\_ Vancomicina: \_\_\_\_\_  
 Carbapenem: \_\_\_\_\_ Metronidazol: \_\_\_\_\_  
 Macrolídeo: \_\_\_\_\_ Fluconazol: \_\_\_\_\_  
 Anfotericina B: \_\_\_\_\_ Aciclovir: \_\_\_\_\_

#### VI) LABORATORIO

Infecção documentada ((S/N): \_\_\_\_\_  
 Hemocultura (0/1/8/9): \_\_\_\_\_  
 Coprocultura (0/1/8/9): \_\_\_\_\_  
 Urocultura: (0/1/8/9): \_\_\_\_\_  
 Cultura de ponta de cateter (0/1/8/9): \_\_\_\_\_  
 Resultado (1:G-; 2:G+; 3:anaer; 4: fun): \_\_\_\_\_  
 Microorg(s) identificado(s) na cultura (0/1/2/3/4):  
 (0:neg; 1:pos hem; 2: pos cop; 3: pos uro; 4:pos em 2)  
 Staphylo coagulase positivo (S. aureus): \_\_\_\_\_  
 Staphylo coagulase negativo: \_\_\_\_\_  
 Staphylococcus epidermidis: \_\_\_\_\_  
 Staphylococcus saprophyticus: \_\_\_\_\_  
 Streptococci: \_\_\_\_\_  
 Grupo viridans: \_\_\_\_\_  
 Pseudomonas aeruginosa: \_\_\_\_\_  
 Enterococci: \_\_\_\_\_  
 Escherichia coli: \_\_\_\_\_  
 Klebsiella spp.: \_\_\_\_\_  
 Serratia spp.: \_\_\_\_\_

3° tto eficaz: \_\_\_\_\_  
 VIII) COMORBIDADES (0/1): \_\_\_\_\_ DM : \_\_\_\_\_ HAS: \_\_\_\_\_ ICC: \_\_\_\_\_  
 DPOC: \_\_\_\_\_ Desnut: \_\_\_\_\_ HIV: \_\_\_\_\_ S. Down: \_\_\_\_\_

IX) NEOPLASIA PRÉVIA (0/1): \_\_\_\_\_ Sítio: \_\_\_\_\_

X) Evol 30 dias após término QT (1/2/3/4): \_\_\_\_\_  
 (1:alta; 2:ób infecção; 3:ób LMA; 4:outro: \_\_\_\_\_)  
 Se óbito: CID causa imed: \_\_\_\_\_ CID causa bás: \_\_\_\_\_  
 Data de óbito: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 \*OSI: outro sítio de infecção, PF: persistência da febre.

## APÊNDICE 5

### CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS COMPARADOS

|   | Zimmermann <i>et al.</i>                | Syrjälä <i>et al.</i>     | Rókuz e László      | Velasco <i>et al.</i>   | Wisplinghoff <i>et al.</i> |
|---|---|---------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------|
| Ano de publicação                         | 2012                                    | 2010                      | 2005                | 2003                    | 2003                       |
| Local do estudo                           | Florianópolis - Brasil                  | Multicêntrico - Finlândia | Budapeste - Hungria | Rio de Janeiro - Brasil | Multicêntrico - EUA        |
| Malignidades                              | Leucemia mieloide aguda                 | Leucemia mieloide aguda   | Hematológicas       | Hematológicas           | Sólidas e hematológicas    |
| Episódios pós-quimioterapia               | Todos                                   | Todos                     | Todos               | Não necessariamente     | Não necessariamente        |
| Número de pacientes                       | 59                                      | 327                       | 52                  | 82                      | 2340 (696 neutropênicos)   |
| Idade média dos pacientes em anos         | 47,69 (15,9 - 80,4)                     | 47,7 (16 - 66)            | 54,8                | 25 (1 - 78)             | 58 (16 - 96)               |
| Período do estudo                         | 2001 - 2009                             | 1992 - 2001               | 1995 - 2001         | jan/ 2000 - jun/ 2001   | 1995 - 2000                |
| Todos os pacientes neutropênicos          | Sim                                     | Sim                       | Sim                 | Não                     | Não                        |
| Número de episódios de neutropenia febril | 107                                     | 956                       | 132                 | Não descrito            | 798                        |
| Número de hemoculturas positivas (%)      | 28 (30,43%)                             | 456 (47,7%)               | 49 (37,12%)         | 100%                    | 100%                       |
| Profilaxia com antimicrobianos            | 7,47% antibiótico<br>12,14% antifúngico | Não                       | 23% dos pacientes   | Não descrito            | Não descrito               |

**APÊNDICE 6**  
**COMPARAÇÃO DOS MICROORGANISMOS DETECTADOS EM**  
**HEMOCULTURAS NESTE E EM OUTROS ESTUDOS**

| Microorganismos | Número (%) dos resultados |                     |                         |                           |
|-----------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------|
|                 | Zimmermann<br>(n=31)      | Syrjälä*<br>(n=327) | Wisplinghoff<br>(n=728) | Rókusz e László<br>(n=23) |
| Gram-positivos  | 8 (25,8)                  | 197 (60,24)         | 487 (61,0)              | 18 (78,26)                |
| Gram-negativos  | 23 (74,2)                 | 124 (37,9)          | 199 (24,9)              | 4 (17,39)                 |
| Anaeróbios      | 0                         | 3 (0,9)             | 38 (4,8)                | 0                         |
| Fungos          | 0                         | 3 (0,9)             | 74 (9,3)                | 1 (4,34)                  |

\*Neste estudo foram excluídos os episódios de infecção polimicrobiana (n = 129), pois os microorganismos não foram descritos.

## **ANEXOS**

# ANEXO 1

## CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

Certificado

[http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto\\_cep/ce](http://www.reitoria.ufsc.br/~hpcep/projeto_cep/ce)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pro-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 913

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584/GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, CERTIFICA que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 913

FR: 359548

TÍTULO: Estudo sobre a prevalência, características clínicas e laboratoriais, sócio-demográficas e sobrevida dos pacientes com Neoplasia Hematológica atendidos no Hospital Universitário - UFSC.

AUTOR: Joanita Angela Gonzaga Del Moral, Luiza Haendchen Bento, Thais Helena Otto da Silva

FLORIANÓPOLIS, 30 de Agosto de 2010.

  
Coordenador do CEPSH UFSC

**Prof<sup>a</sup> Magda Santos Koerich**  
Subcoordenadora  
CEPSH/PRPE/UFSC

## ANEXO 2

### PREPARO DO MANUSCRITO SEGUNDO A REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

#### Requisitos técnicos (22/01/2012):

**1. Identificação do artigo:** a) título do artigo, em português e em inglês, que deverá ser conciso, porém informativo; b) nome completo de cada autor, sem abreviações, afiliação institucional (nome completo da instituição que está afiliado); c) indicação do departamento e nome oficial da Instituição ao qual o trabalho deve ser atribuído; d) nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente; e) fontes de auxílio à pesquisa.

**2. Resumo e Abstract:** resumo em português e abstract em inglês, de não mais que 250 palavras. Para os artigos originais, os mesmos devem ser estruturados, destacando o(s) objetivo(s) do estudo, método(s), resultado(s) e a(s) conclusão (ões). Para as demais categorias de artigos, o resumo não necessita ser estruturado, porém deve conter as informações importantes para reconhecimento do valor do trabalho. Especificar cinco descritores, em português e em inglês, que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela BIREME, traduzidos do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. Ensaio Clínico: ao final do resumo indicar o número de registro onde o trabalho está cadastrado.

**3. Texto:** **a) Artigo Original:** devem conter: Introdução, Objetivo(s), Método(s), Resultado(s), Discussão, Conclusão (ões) e Referências. O trabalho deverá ter no máximo 4.000 palavras (incluindo as referências), autores até seis, tabelas, ilustrações e fotos até sete e conter até 30 referências; **b) Artigo Especial:** devem ter a mesma estrutura dos artigos originais, porém poderão ser submetidos somente a convite ou inclusão nesta categoria após análise do editor; **c) Artigo de Revisão:** revisões narrativas abordando tema de importância para a área. Deverá ter até 5.000 palavras (incluindo as referências), tabelas, ilustrações e fotos até o número de sete e no máximo 60 referências; **d) Artigo de Atualização:** sobre um

tema, um método, um tratamento, etc., devendo conter um breve histórico do tema, seu estado atual de conhecimento e as razões do trabalho, métodos de estudo (fontes de consulta, critérios de seleção), hipóteses, linhas de estudo, etc. Critérios idênticos ao artigo de revisão; e) **Relato de Caso:** deve conter: Introdução, com breve revisão da literatura, relato do caso, os resultados importantes para o diagnóstico, evolução, discussão, conclusão e referências. Deverá ter no máximo 1.800 palavras, tabelas, ilustrações e fotos até o número de duas, autores até quatro com 10 referências; f) **Carta ao Editor:** máximo de 1000 palavras (incluindo referências), com três autores, contendo no máximo duas ilustrações; g) **Imagem em Hematologia Clínica:** máximo de 100 palavras, uma ou duas imagens no máximo, até três autores e três citações em referências; h) **Comentário Científico:** esta contribuição só será aceita por convite do Editor, que orientará a forma de envio do manuscrito.

**4. Agradecimentos:** devem ser dirigidas a colaboradores que mereçam reconhecimento, mas que não justificam suas inclusões como autores, como apoio financeiro ou auxílio técnico, recebidos na elaboração do trabalho.

**5. Referências:** em todas as categorias de artigos, as referências citadas devem ser numéricas e inseridas segundo a ordem de entrada no texto. A apresentação deverá estar baseada no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" atualizado em 2009, conforme exemplos abaixo: os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journals Indexed in Index Medicus da National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite todos os autores, se houver até seis e após o sexto acrescente a expressão et al.