



# AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA CONTAGEM DE NEUTRÓFILOS, PLAQUETAS E DA RELAÇÃO NEUTRÓFILO:PLAQUETAS NO RISCO DE SEPSE EM PACIENTES COM NEUTROPENIA PÓS QUIMIOTERAPIA

Palavras-Chave: NEUTROPENIA FEBRIL; SEPSE; PLAQUETAS

Autores(as):

Gabriela Romantini Salioni, Faculdade de Medicina – PUCC  
Prof. Dr. Erich Vinícius de Paula (orientador), FCM - UNICAMP

## INTRODUÇÃO:

A neutropenia febril (NF) ocorre com frequência após a quimioterapia para neoplasias hematológicas e consiste em uma complicação potencialmente grave neste grupo de pacientes, por aumentar o risco de choque séptico. Não obstante os avanços na terapia de suporte, permanecem lacunas em nosso conhecimento sobre a fisiopatologia das complicações da sepse no contexto da NF.

Ademais, a associação entre neutropenia e mortalidade é controversa em pacientes com câncer, não sendo conhecida no subgrupo de pacientes com neoplasias hematológicas. Dados obtidos em modelos animais e estudos translacionais apontam que plaquetas e neutrófilos atuam tanto na defesa contra patógenos, como na mediação de lesão tecidual secundária, através da promoção da formação de redes extracelulares de neutrófilos (NETs). Neste contexto, torna-se interessante explorar o efeito da neutropenia e plaquetopenia acentuadas (muitas vezes próximos de zero) observadas em pacientes pós quimioterapia por neoplasias hematológicas no que diz respeito ao risco de complicações da sepse, bem como suas características clínicas.

O objetivo deste projeto é avaliar a associação entre a contagem de neutrófilos, de plaquetas e principalmente, da relação neutrófilo:plaquetas com desfechos relevantes da sepse nestes pacientes. Isto será feito através da análise dos dados clínicos de todos os pacientes com NF assistidos pela equipe de hematologia do Hemocentro Unicamp no Hospital das Clínicas desta instituição. Os dados serão identificados a partir de hemogramas anonimizados da instituição. O desfecho primário será a morte relacionada a infecção na internação, e os desfechos secundários avaliarão lesão órgão-específica.

## METODOLOGIA:

O estudo é baseado em uma análise retrospectiva de dados disponíveis nos sistemas informatizados do Hemocentro Unicamp (dados clínicos), do Laboratório de Patologia Clínica do HC

Unicamp (dados do hemograma), e do HC-Unicamp (dados relacionados à internação). A população de interesse são pacientes que realizaram quimioterapia no Hemocentro Unicamp entre 2018 e 2021 e que necessitaram de internação por neutropenia febril (NF).

Após a coleta dos dados dos hemogramas, uma planilha no Excel foi montada com o objetivo de selecionar apenas os pacientes com contagem de neutrófilos inferior a 1.000/mcl, sendo assim, obtivemos 21.310 resultados como base inicial. Dessa amostra gerada, 15.551 eram valores duplicados e foram removidos com base na coluna de data e hora. Sobraram 5.759 valores, contando que 4.254 eram pacientes do cadastro do Hemocentro Unicamp. Após esse passo, os pacientes com diagnóstico de neoplasias hematológicas ou com diagnóstico vazio foram selecionados, correspondendo a 702 HC individuais. Desses, 130 foram coletados nos ambulatórios. Por fim, foi obtido um total de 569 resultados de hemogramas de pacientes com neoplasias hematológicas adquiridos de acordo com pacientes internados no período desejado. Como a amostra de estudo ficou demasiado grande, a leitura de prontuários individual seria inviável dentro do período de tempo planejado, então foi optado por adicionar um filtro para selecionando os pacientes com hemogramas com contagem de neutrófilos inferior a 500/mcl. Assim, resultou um total de 256 pacientes para serem incluídos no estudo como população alvo.

Os pacientes incluídos no estudo serão anonimizados a partir da aplicação de operações matemáticas de conhecimento apenas dos investigadores e previamente determinadas, sobre os parâmetros capazes de potencialmente identificar os sujeitos (tabela 1). Estas operações serão mantidas em um arquivo com acesso restrito ao supervisor e à aluna, protegido por senha, em diretório distinto. Assim, a privacidade dos participantes estará protegida.

Tabela 1. Protocolo de anonimização dos dados potencialmente associáveis à identidade dos sujeitos.

Parâmetro	Operação
HC (registro individual do paciente)	Multiplicação por 5
Data de nascimento	Soma de 1000 dias
Data de internação	Soma de 1000 dias

Com a população de estudo definida, seguindo as regras de sigilo e proteção de dados, desenvolvemos uma ferramenta no site “RedCap” para que fosse possível adicionar os campos necessários para o desdobramento da pesquisa (figura 1). Sendo assim, através do sistema AGHUse da Unicamp, foi realizada a coleta de dados individualizada dos pacientes selecionados para estudo, resultando em 114 indivíduos a serem analisados (dos 256 iniciais, foram excluídos 82 pela ausência informações suficientes, 46 pela ausência de febre e 14 por não serem pacientes hematológicos).

Por fim, os dados serão agrupados em uma tabela parcial no programa Excel, realizada pelo download dos dados do “RedCap”, possibilitando a observação dos resultados pelo

Data Collection Instrument	Enrollment	Dia 2	Dia 3
Dados Cadastrais (survey)	●		
Histórico clínico	●		
Neutropenia e NF	●		
SOFA e qSOFA	●	⊖	⊖
Dados Sepsis	●	⊖	⊖
Desfecho			●

Figura 1 - Exemplo de modelo no site “RedCap” para extração de dados individualizada de pacientes.

programa de análise estatística, IBM SPSS Statistics 25. Dessa forma, será possível a associação das características aos desfechos de interesse.

## **DISCUSSÃO:**

A sepse pode ser descrita como uma resposta inflamatória generalizada desregulada, desenvolvida pelo hospedeiro quando diante de um processo infeccioso (SINGER et al., 2016). Para causar lesão endotelial difusa, o hospedeiro deve liberar mediadores pró-inflamatórios de maneira sistêmica e exacerbada, aumentando a permeabilidade dos capilares, diminuindo o tônus vascular e podendo evoluir para um choque séptico (PORTO; PORTO, 2015).

Sobre a epidemiologia dessa doença, temos que no ano de 2017 foram registradas, aproximadamente, 48,9 milhões de casos incidentes de sepse e 11 milhões de mortes relacionadas à sepse no mundo, de acordo com o estudo de carga de doença global (GBD) (RUDD et al., 2020).

Para avaliar as condições dos órgãos de um indivíduo com sepse existem escores, SOFA (Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment) e o qSOFA (quickSOFA), que se baseiam em informações clínicas e laboratoriais do paciente (LAMB DEN et al., 2019; PINSKY; MATUSCHAK, 1989).

O mecanismo de lesão tecidual pode ser mediado pela própria resposta do organismo aos patógenos invasores, identificados pelos receptores reconhecedores de padrões (RRPs) de células do sistema imunológico inato. A ligação entre os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e RRPs promove a estimulação das vias de inflamação, que controlam o processo de síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias e de quimiocinas (considerando que as quantidades dessas proteínas estão relacionadas com a gravidade da sepse) (GRONDMAN et al., 2020). A resposta inflamatória envolve a ativação do sistema complementar, do sistema de coagulação, do endotélio vascular, dos neutrófilos, das plaquetas e de uma reprogramação metabólica (VAN DER POLL et al., 2017).

O conceito de imunotrombose engloba a ativação da hemostasia durante a resposta ao patógeno, contribuindo para a erradicação de microrganismos e para o reparo tecidual, por limitar a disseminação dos focos infecciosos e facilitar o acesso e a função de fagócitos (ENGELMANN; MASSBERG, 2013). Contudo, se este processo é ativado de forma muito intensa com perda da localização, pode surgir estado de hipercoagulabilidade que contribui para a formação de trombos ou para alterações na perfusão, como nos casos de coagulação intravascular disseminada (CIVD) (ENGELMANN; MASSBERG, 2013).

A neutropenia febril (NF) é uma condição clínica que pode ser descrita como a presença de febre (temperatura oral superior ou igual a 38,3°C ou temperatura maior que 38°C mantida por período de pelo menos uma hora) em pacientes neutropênicos, ou seja, com contagem absoluta de neutrófilos reduzida (<500/μL) (TAPLITZ et al., 2018a). Pode ocorrer por processos infecciosos ou inflamatórios, decorrer de causas congênitas ou de causas adquiridas, mas é principalmente causada pelo uso de medicamentos quimioterápicos em tratamentos oncológicos (LIMA et al., 2006).

Escore e biomarcadores existem para que seja possível a classificação de pacientes com NF em alto e baixo risco de apresentarem complicações, como a sepse. O objetivo é conseguir distinguir

qual terapêutica é a mais adequada para cada paciente (KLASTERSKY et al., 2000). Dentre os principais escores de risco, existem o MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) e o CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia), que avaliam o estado geral do paciente, a presença de comorbidades associadas e a gravidade da neutropenia, o que é influenciado pelo contexto e pela duração da condição clínica (COYNE et al., 2017). Sobre os biomarcadores, temos a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina, que podem contribuir para a predição de risco (AHN et al., 2013; COMBARIZA et al., 2015). Existem ainda os marcadores de regulação da integridade da barreira endotelial, como o VEGF-A e sFlt-1 e de angiopoietina 2 (ALVES et al., 2010, 2011).

As complicações da NF podem estar associadas a fatores frequentemente observados em pacientes com neoplasias hematológicas e neutropenia prolongada (TAPLITZ et al., 2018b). Uma evidência é a de que em uma análise de 637 pacientes com NF, 83% do total que desenvolveu choque séptico e sepse, apresentavam neoplasias hematológicas (LEGRAND et al., 2012). Neutrófilos e plaquetas são elementos importantes no processo de lesão tecidual secundária na sepse, tornando-se natural a pergunta sobre quais as diferenças dos mecanismos de lesão tecidual na sepse clássica e em pacientes profundamente neutropênicos. É razoável supor que vias menos dependentes de neutrófilos possam contribuir de forma diferenciada na lesão tecidual nestes pacientes, mas a redução da capacidade de fagocitose pode auxiliar a persistência dos patógenos.

Diante do papel relevante de neutrófilos e plaquetas neste processo, o estudo mais detalhado da associação destas contagens com características clínicas e laboratoriais da sepse pode contribuir para a geração de hipóteses adicionais sobre especificidades dos mecanismos de lesão tecidual da sepse nestes pacientes. De fato, a contagem de neutrófilos e de plaquetas, e a relação entre estes dois parâmetros pode representar uma fonte de informações importante para o entendimento do prognóstico de doenças em que a imunotrombose está presente. O já destacado papel premente da ativação plaquetária para a formação de NETs torna esta pergunta ainda mais interessante (EL-GAZZAR et al., 2020).

## CONCLUSÕES:

A análise final da associação das informações obtidas com os desfechos de interesse, que será realizada por programas de análise estatística, ainda não foi concluída devido à complexidade do processo de coleta de dados individualizada considerando o tamanho da amostra.

## BIBLIOGRAFIA

AHN, S. et al. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 8, p. 2303–2308, 22 ago. 2013.

ALVES, B. E. et al. Imbalances in serum angiopoietin concentrations are early predictors of septic shock development in patients with post chemotherapy febrile neutropenia. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, p. 143, 28 dez. 2010.

ALVES, B. E. et al. Time-course of sFlt-1 and VEGF-A release in neutropenic patients with sepsis and septic shock: A prospective study. **Journal of Translational Medicine**, v. 9, 3 mar. 2011.

COMBARIZA, J. F. et al. C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. **Supportive Care in Cancer**, v. 23, n. 4, p. 1009–1013, 2 abr. 2015.

COYNE, C. J. et al. Application of the MASCC and CISNE Risk-Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in the Emergency Department. **Annals of Emergency Medicine**, v. 69, n. 6, p. 755–764, jun. 2017.

EL-GAZZAR, A. G. et al. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 14, n. 1, p. 111–116, 2 jan. 2020.

ENGELMANN, B.; MASSBERG, S. **Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity**. **Nature Reviews Immunology**, jan. 2013.

GRONDMAN, I. et al. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. **Biochemical Society Transactions**, v. 48, n. 1, p. 1–14, 28 fev. 2020.

KLASTERSKY, J. et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 16, p. 3038–3051, 16 ago. 2000.

LAMB DEN, S. et al. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 374, 27 dez. 2019.

LEGRAND, M. et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock\*. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 1, p. 43–49, jan. 2012.

LIMA, C. S. P. et al. Causes of incidental neutropenia in adulthood. **Annals of Hematology**, v. 85, n. 10, p. 705–709, 29 out. 2006.

PINSKY, M. R.; MATUSCHAK, G. M. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. **Critical care clinics**, v. 5, n. 2, p. 199–220, abr. 1989.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. **Clínica Médica na Prática Diária**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2015.

RUDD, K. E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. **The Lancet**, v. 395, n. 10219, p. 200–211, jan. 2020.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801, 23 fev. 2016.

TAPLITZ, R. A. et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 36, n. 14, p. 1443–1453, 2018a.

TAPLITZ, R. A. et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 14, p. 1443–1453, 10 maio 2018b.

VAN DER POLL, T. et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 7, p. 407–420, 24 jul. 2017.