

FLÁVIA MARTIGNAGO SBRISSIA

AÇÃO DO PREBIÓTICO EM CRIANÇAS COM CÂNCER INTERNADAS POR
NEUTROPENIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA

CURITIBA

2014

FLÁVIA MARTIGNAGO SBRISSIA

AÇÃO DO PREBIÓTICO EM CRIANÇAS COM CÂNCER INTERNADAS POR
NEUTROPENIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Oncologia Pediátrica (Nutrição).

Orientadora: Prof.^a Dra. Mara Albonei Dudeque Pianovski

CURITIBA

2014

S276 Sbrissia, Flávia Martignago
Ação do prebiótico em crianças com câncer internadas por neutropenia febril pós-quimioterapia [recurso eletrônico] / Flávia Martignago Sbrissia. – Curitiba, 2014.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Mara Albonei Dudeque Pianovski

1. Prebióticos. 2. Neutropenia febril. 3. Proteína C-Reativa.
4. Neoplasias – Crianças. I. Pianovski, Mara Albonei Dudeque.
II. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título

NLMC: QZ 267

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991

TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente



Parecer

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

Flávia Martignago Sbrissia

em relação ao seu trabalho de Dissertação de Mestrado intitulado:

“AÇÃO DO PREBIÓTICO EM CRIANÇAS COM CÂNCER INTERNADAS POR NEUTROPENIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA”

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*,
Área de concentração em *Hemato-Oncologia e Genética Pediátrica - Nutrição*.

Curitiba, 20 de novembro de 2014.

Professora Mara Albanei Dudeque Pianovski
UFPR, Orientadora e Presidente da Banca Examinadora.

Professora Kátia Yumi Uchimura
FEPAR, Primeira Examinadora.

Professora Ana Paula Kuczynski Pedro Bom
PUC-PR, Segunda Examinadora.

Professora Mônica Nunes Lima Cat
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

DEDICATÓRIA

"Dedico este trabalho a todas as crianças e adolescentes com câncer que lutam serenamente contra o câncer, nos ensinando grandes lições de vida".

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes e pais dos serviços de Oncopediatria do Hospital Erasto Gaertner e Hospital de Clínicas que muito contribuíram para a realização deste estudo.

A Prof.^a Dra. Mara Albonei Dudeque Pianovski, minha orientadora por todo seu conhecimento, orientação e dedicação para a realização e finalização desse trabalho.

Aos médicos, enfermeiros e demais profissionais dos Serviços de Oncologia Pediátrica onde o estudo foi realizado.

A enfermeira, Daniele Lindebeck pela sua imensa colaboração e dedicação diária, na distribuição e administração dos produtos ofertados.

Aos Serviços de Nutrição e Dietética das instituições envolvidas que permitiram a realização da pesquisa.

Ao meu esposo Bruno Sbrissia, grande incentivador para finalização desse estudo e conclusão do mestrado. Obrigada amor!

Aos meus pais, Dirlene e Santos por todos os esforços despendidos ao longo da vida para me proporcionar crescimento pessoal e profissional.

Ao meu filho João Pedro, por ser o grande motivo dos meus grandes sonhos.

Aos amigos, pelo apoio, em especial a Bruna Ferri.

*"Sonhe com aquilo que você quiser.
Seja o que você quer ser,
porque você possui apenas uma vida e nela só se tem uma
chance de fazer aquilo que quer.
Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.
Dificuldades para fazê-la forte.
Tristeza para fazê-la humana.
E esperança suficiente para fazê-la feliz.
As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas.
Elas sabem fazer o melhor das oportunidades que
aparecem em seus caminhos.
A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam.
Para aqueles que buscam e tentam sempre.
E para aqueles que reconhecem a importância das
pessoas que passam por suas vidas."*

Clarice Lispector

RESUMO

Introdução: Os tumores infantis são cada vez mais prevalentes devido ao diagnóstico precoce. Uma das complicações do tratamento é a neutropenia febril. O sistema digestório abriga uma flora de mais de 500 espécies de bactérias, formando um complexo e dinâmico ecossistema microbiótico. Grande parte das bactérias intestinais são benéficas e a flora intestinal é um mecanismo ativo de controle de processos infecciosos e modulação na resposta imunológica. Os prebióticos estimulam seletivamente as bactérias da microbiota, proporcionando efeito benéfico à saúde do hospedeiro. **Objetivo:** Verificar a influência do prebiótico (FOS[®]) sobre a evolução dos pacientes internados por neutropenia febril pós-quimioterapia. **Material e Métodos:** Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, compreendendo pacientes pediátricos de 2 a 20 anos, internados com diagnóstico de neutropenia febril, pós-quimioterapia. Os pacientes foram divididos em grupo de estudo (GE) e grupo controle (GC) com 29 e 31 pacientes, respectivamente. O GE ingeriu, durante o período de internamento, 5g de FOS[®] e o GC ingeriu 5g de maltodextrina. Foram analisados na admissão, durante o período de internamento por neutropenia febril e na alta hospitalar exames laboratoriais, função intestinal e evolução clínica. **Resultado:** Constatou-se aumento da flatulência e conseqüentemente maior registro de queixa de dor decorrente de cólica abdominal, no GE. Nos dois grupos foi possível constatar redução significativa nos valores de PCR considerando-se os valores de internamento e da alta hospitalar, porém quando analisados comparativamente não houve diferença estatisticamente significativa. **Conclusão:** Em relação às manifestações clínicas, o uso de prebiótico foi responsável por maior ocorrência de flatulência e dor abdominal, sem diferença em relação à função intestinal e ao tempo de internamento nos grupos avaliados. Não se constatou piora do quadro clínico em nenhum dos dois grupos, que pudesse ser atribuída a translocação bacteriana.

Palavras-chave: Prebiótico. Neutropenia Febril. Proteína C-reativa. Câncer Infantil.

ABSTRACT

Introduction: Children's tumors are increasingly prevalent due to early diagnosis. One complication of treatment is febrile neutropenia. The digestive system is home to a flora of over 500 species of bacteria, forming a complex and dynamic microbiota ecosystem. Mostly intestinal bacteria are beneficial to intestinal flora and this is an active mechanism for controlling the modulation of infectious processes and the immune response. Prebiotics selectively stimulate the bacterial microbiota, providing beneficial effect on host health.

Objective: To investigate the influence of prebiotic (FOS®) on the clinical outcome of patients hospitalized with febrile neutropenia after chemotherapy.

Material and Methods: A prospective randomized double-blind clinical trial, comprising pediatric patients between 2-20 years old, hospitalized with febrile neutropenia after chemotherapy. Patients were divided into study group (GE) and control group (GC) with 29 and 31 patients respectively. The GE ingested during the period of hospitalization 5g of FOS® and GC ingested 5g of maltodextrin. Febrile neutropenia, others laboratory tests, bowel function and clinical outcomes were analyzed on admission and during the period of hospitalization.

Results: We found an increase in flatulence cases and consequently more complaints of abdominal pain in GE. In both groups it was possible to observe a significant reduction in c-reactive protein (CRP) values considering the values of admission and discharge, but when analyzed comparatively there was no statistically significant difference.

Conclusion: Regarding clinical manifestations, the use of prebiotics was responsible for a higher incidence of flatulence and abdominal pain, with no difference in relation to bowel function and length of hospital stay in study groups. There was no worsening of clinical symptoms in either group, which could be attributed to bacterial translocation.

Key-words: Prebiotic. Febrile Neutropenia. C-reactive protein. Childhood Cancer.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - EFEITOS CLINICOS DOS PREBIÓTICOS DENTRE OS 40 ESTUDOS AVALIADOS.....	25
QUADRO 2 - PONTOS DE CORTE DE CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL PARA ESTATURA/IDADE ESTABELECIDOS PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM IDADE DE 0 A 19 ANOS.....	36
QUADRO 3 - PONTOS DE CORTE DE CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL PARA PESO/IDADE ESTABELECIDOS PARA CRIANÇAS COM IDADE DE 0 A 10 ANOS.....	36
QUADRO 4 - PONTOS DE CORTE DE CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL PARA PESO/ESTATURA ESTABELECIDOS PARA CRIANÇAS COM IDADE DE 0 A 5 ANOS.....	36
QUADRO 5 - PONTOS DE CORTE DE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL ESTABELECIDOS PARA CRIANÇAS MENORES DE 5 ANOS.....	37
QUADRO 6 - PONTOS DE CORTE DE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL ESTABELECIDOS PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM IDADE DE 5 A 19 ANOS.....	37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS NO GRUPO DE ESTUDO.....	41
TABELA 2 - CONTAGENS LEUCOCITÁRIAS, PCR E ALBUMINEMIA NA INTERNAÇÃO E ALTA HOSPITALAR NO GRUPO DE ESTUDO..	41
TABELA 3 - QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS NO GRUPO DE ESTUDO.....	41
TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS NO GRUPO CONTROLE.....	43
TABELA 5 - CONTAGENS LEUCOCITÁRIAS, PCR E ALBUMINEMIA NA INTERNAÇÃO E ALTA HOSPITALAR NO GRUPO CONTROLE...	43
TABELA 6 - QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS NO GRUPO CONTROLE.....	44
TABELA 7 - NÚMERO DE PACIENTES QUANTO A DURAÇÃO DA INTERNAÇÃO EM DIAS.....	47
TABELA 8 - USO DE OPIÓIDE NOS PACIENTES COM OBSTIPAÇÃO NOS GRUPOS CONTROLE E DE ESTUDO.....	49

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -	ESTADO NUTRICIONAL DAS CRIANÇAS DE 0 A < 5 ANOS DE IDADE SEGUNDO OS PERCENTIS AVALIADOS.....	45
GRÁFICO 2 -	ESTADO NUTRICIONAL DAS CRIANÇAS \geq 5 E < 10 ANOS DE IDADE SEGUNDO OS PERCENTIS AVALIADOS.....	45
GRÁFICO 3 -	ESTADO NUTRICIONAL DAS CRIANÇAS \geq 10 ANOS DE IDADE SEGUNDO OS PERCENTIS AVALIADOS.....	46
GRÁFICO 4 -	FREQUÊNCIA DE HÁBITO INTESTINAL NORMAL NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE.....	47
GRÁFICO 5 -	FREQUÊNCIA DE DIARRÉIA NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE.....	48
GRÁFICO 6 -	FREQUÊNCIA DE CONSTIPAÇÃO INTESTINAL NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE.....	49
GRÁFICO 7 -	FREQUÊNCIA DE FLATULÊNCIA ACIMA DO HABITUAL NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE.....	50
GRÁFICO 8 -	PRESENÇA DO REGISTRO DE DOR RELACIONADA AO TRATO GASTRO INTESTINAL NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE.....	51
GRÁFICO 9 -	FREQUÊNCIA DE CÓLICA ABDOMINAL NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE.....	51
GRÁFICO 10 -	FREQUÊNCIA DE NÁUSEAS E/OU VÔMITOS NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE.....	52
GRÁFICO 11 -	REGISTRO DA RECUSA DA INTERVENÇÃO DO PREBIÓTICO (GE) E MALTODEXTRINA (GC) DE D1 A D7 NOS GRUPOS CONTROLE E DE ESTUDO.....	53
GR-ÁFICO 12 -	DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE FEBRE DE D1 A D7 NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE.....	53
GRÁFICO 13 -	DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE PCR NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE NO MOMENTO DO INTERNAMENTO.....	55
GRÁFICO 14 -	DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE PCR NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE NO MOMENTO DA ALTA.....	55

GRÁFICO 15 -	VALORES DE PCR < 10mg/dl NO GRUPO CONTROLE NO INTERNAMENTO E NA ALTA.....	56
GRÁFICO 16 -	VALORES DE PCR < 10mg/dl NO GRUPO DE ESTUDO NO INTERNAMENTO E NA ALTA.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATB -	Antibioticoterapia
CEP -	Comitê de Ética e Pesquisa
CEPEP -	Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa
D1 -	Dia 1, dia de admissão no estudo
D2 -	Dia 2, segundo dia de internamento
D3 -	Dia 3, terceiro dia de internamento
D4 -	Dia 4, quarto dia de internamento
D5 -	Dia 5, quinto dia de internamento
D6 -	Dia 6, sexto dia de internamento
D7 -	Dia 7, sétimo dia de internamento
D8 -	Dia 8, oitavo dia de internamento
D9 -	Dia 9, nono dia de internamento
D10 -	Dia 10, décimo dia de internamento
DA -	Dia da Alta
E -	Estatura
E/I -	Estatura para Idade
EN -	Estado Nutricional
EUA -	Estados Unidos da América
EROCARE -	<i>European Cancer Registry-Based Study of Survival and Care of Cancer Patients</i>
FI -	Função Intestinal
FOS -	<i>Frutooligossacarídeos</i>
FOSP -	Fundação Oncocentro de São Paulo
GC -	Grupo Controle
GE -	Grupo Estudo
GOS -	<i>Galacto-oligossacarídeos</i>
Hb -	Hemoglobina
HC -	Hospital de Clínicas
HEG -	Hospital Erasto Gaertner
IMC -	Índice de massa corporal
INCA -	Instituto Nacional do Câncer
MS -	Ministério da Saúde

NCHS -	<i>National Center for Health Statistics</i>
P/E -	Peso para Estatura
P/I -	Peso para Idade
PA -	Peso atual
PA -	Pressão arterial
PCR -	Proteína C-reativa
RHC -	Registro Hospitalar de Câncer
SEER -	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> [®]
SND -	Serviço de Nutrição e Dietética
SIOP -	<i>Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique</i>
TGI -	Trato gastrointestinal
TNE -	Terapia Nutricional Enteral
UFC -	Unidade Formadora de Colônias
VG -	Volume Globular
VO -	Via Oral
WHO -	OMS, Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVOS.....	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	CÂNCER INFANTO-JUVENIL.....	19
2.2	TRATAMENTO ONCOLÓGICO E NEUTROPENIA FEBRIL.....	21
2.3	PREBIÓTICOS.....	24
2.4	PROTEÍNA C-REATIVA.....	27
3	MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	30
3.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	30
3.3	CASUÍSTICA.....	30
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	31
3.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	31
3.6	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	32
3.7	AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM.....	32
3.8	HIPÓTESE.....	33
3.9	VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	33
3.10	PROCEDIMENTOS.....	34
3.11	REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS.....	38
3.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
3.13	ÉTICA EM PESQUISA.....	38
3.14	MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA.....	39
3.15	FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS.....	39
4	RESULTADOS	40
4.1	GRUPO ESTUDO E GRUPO CONTROLE.....	40
4.2	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	40
4.3	CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE.....	44
4.4	ANÁLISE LONGITUDINAL DOS GRUPOS CONTROLE E DE ESTUDO.....	46

4.5	ANÁLISES APLICADAS AOS VALORES DE PCR NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE.....	54
5	DISCUSSÃO	58
5.1	CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS.....	58
5.2	HÁBITO INTESTINAL.....	63
5.3	FEBRE.....	65
5.4	TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA.....	66
6	CONCLUSÃO	67
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICES	77
	ANEXOS	87
	PRODUÇÃO ACADÊMICA	105

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias da criança e do adolescente diferem das típicas de adultos em relação à sua localização, tipo histológico e comportamento clínico, correspondendo a um grupo altamente específico, geralmente embrionário, do sistema reticuloendotelial, do sistema nervoso central e do tecido conectivo, ao passo que tumores epiteliais são extremamente raros nessa faixa etária (MALKIN, 1997; LITTLE, 1999).

As mais frequentemente diagnosticadas são: leucemias, linfomas, tumores do sistema nervoso central e do sistema simpático, rabiomiossarcomas, tumor de Wilms, retinoblastomas e tumores ósseos, enquanto que, nos adultos, predominam os tumores de pele, pulmonares, do estômago, de mama, do intestino e do fígado (BRESLOW; LANGHOLZ, 1983; PARKIN *et al.*, 1988; FRANCO, 1997; RIES *et al.*, 1999; BLEYER, 2005).

Representam de 1 a 3% do total de casos de câncer. No Brasil, estimou-se, para o ano de 2014, 580 mil casos novos de câncer, sendo que, à exceção dos tumores de pele não melanoma, e considerando o percentual mediano esperado para crianças, serão registrados cerca de 17.400 casos novos de câncer em crianças nesse ano. Ocorre com discreto predomínio no sexo masculino (INCA, 2008; INCA, 2014).

No tratamento do câncer infantil, uma das principais armas utilizadas é a quimioterapia, isolada ou associada à cirurgia e à radioterapia. Como consequência, algumas complicações podem surgir no decorrer do tratamento, dentre elas a neutropenia febril, caracterizando emergência médica.

A neutropenia febril é potencialmente fatal e requer intervenção médica imediata. O tratamento padrão é feito com antibióticos (ATB) e cuidados gerais (CHU; DE VITA, 2007). É importante considerar que as alterações no sistema hematológico podem ser ocasionadas tanto em relação ao tratamento antineoplásico como pela própria doença.

Todos os componentes básicos de defesa do organismo podem ser afetados pelo tratamento como pele, mucosas, imunidade celular específica e inespecífica, bem como a imunidade humoral (BÚRIGO *et al.*, 2007). A rapidez do *turnover* das células da mucosa do trato digestório as torna especialmente vulneráveis à

quimioterapia resultando em mucosites, ulcerações e diminuição da capacidade de absorção (DALY *et al.*, 1990).

Sabe-se que a flora intestinal é um mecanismo ativo de controle de processos infecciosos e da modulação na resposta imunológica (MORAIS; JACOB, 2006). Pelo conhecimento da fisiopatologia dos processos infecciosos relacionados à flora intestinal, pode-se considerar a utilização de prebióticos na prevenção deste mecanismo patogênico.

Os prebióticos são fibras, que fazem parte de ampla categoria dos carboidratos, incluindo os oligossacarídeos e os carboidratos não-digeríveis.

O termo prebiótico é definido como um ingrediente alimentar não digerido e não absorvido no intestino delgado que, ao atingir o cólon, estimula seletivamente uma bactéria ou grupo de bactérias da microbiota, como as bifidobactérias, proporcionando efeito benéfico à saúde do hospedeiro. São prebióticos: fruto-oligossacarídeos, inulina, glico-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, xylo-oligossacarídeos, entre outros (FOOKS; GIBSON, 2002; CHEN; WALKER, 2005).

Assim, a participação da dieta na composição da microbiota intestinal pode ser mais eficiente quando ocorre a utilização de substratos específicos para determinadas bactérias, como os fruto-oligossacarídeos (FOS), que contribuem para aumento da quantidade de bifidobactérias no cólon (CHEN; WALKER, 2005). Estudos demonstraram que os prebióticos melhoram o metabolismo das bifidobactérias, diminuem o pH do intestino grosso e destroem bactérias putrefativas (HARTEMINK *et al.*, 1997).

É crescente o número de pesquisas sobre os efeitos benéficos do prebiótico na prática dietoterápica. Os resultados apontam um aumento significativo na quantidade de bifidobactérias, interferindo na composição da microbiota intestinal e do pH fecal, sugerindo que a quantidade de bifidobactérias pode favorecer a redução de quadros inflamatórios com ação na redução dos níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) (BURIGO *et al.*, 2007).

A PCR é uma proteína positiva de fase aguda considerada um marcador inespecífico de inflamação, que se eleva entre 24 a 48 horas após o início da resposta inflamatória do indivíduo (ANAND *et al.*, 2005).

Diante da importância em manter uma microbiota intestinal íntegra para garantir eficácia e continuidade terapêutica em pacientes oncológicos pediátricos e adolescentes, considerando a existência de poucos estudos aplicados à população alvo, bem como os benefícios descritos em outros estudos, justifica-se a realização deste trabalho. Este ensaio clínico verificou a influência do prebiótico sobre a evolução do quadro clínico de pacientes pediátricos e adolescentes, internados por neutropenia febril pós-quimioterapia, com a intenção de contribuir com a literatura, escassa sobre o uso de prebióticos em pacientes neutropênicos.

O estudo a seguir é o primeiro estudo brasileiro, de que se tem conhecimento, a avaliar o uso de prebióticos em crianças com câncer, com quadro de neutropenia febril.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

- a) Avaliar o uso de prebióticos em crianças com neutropenia febril, que foram submetidas ao tratamento oncológico quimioterápico.

1.1.2 Objetivos Específicos

- b) Verificar se existe diferença da frequência da translocação bacteriana mediante a avaliação de indicadores clínicos, temperatura e sintomas gastrointestinais e necessidade de alteração de antibioticoterapia no grupo que recebeu FOS em relação ao grupo controle.
- c) Analisar as concentrações da proteína c-reativa (PCR) no grupo controle e grupo intervenção, durante internamento por neutropenia febril como um parâmetro da resposta inflamatória.
- d) Comparar a função intestinal (FI) nos pacientes que receberam prebióticos e os que receberam placebo.
- e) Verificar se a intervenção com prebiótico interferiu no tempo de internamento.
- f) Classificar o estado nutricional dos pacientes avaliados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER INFANTO-JUVENIL

O câncer infanto-juvenil (abaixo de 19 anos) é considerado raro quando comparado com os de adultos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). Em países desenvolvidos, o câncer pediátrico é a segunda causa de óbito entre 0 e 14 anos, atrás apenas das mortes por acidentes (LITTLE, 1999). Atualmente, se destaca como a mais relevante causa de óbito nos países em desenvolvimento, em decorrências das atuais políticas de prevenção que reduzam a incidência para outras doenças da infância.

As crianças que compõem a faixa etária pediátrica mais precoce (0 a 4 anos) são as mais propensas ao desenvolvimento de câncer, com exceção de linfomas, carcinomas e tumores ósseos, que predominam em crianças entre 10 e 14 anos. Sabe-se, ainda, que do ponto de vista clínico-evolutivo, as neoplasias infantis tendem a apresentar menores períodos de latência, quase sempre crescem rapidamente, são agressivamente invasivos e respondem melhor à quimioterapia (PETRILLI *et al.*, 1997; LITTLE, 1999).

O comportamento clínico, características histológicas e localização dos cânceres infantis são diferentes dos tumores típicos de adultos. Geralmente são de origem embrionária, do sistema reticuloendotelial, do sistema nervoso central ou do tecido conectivo. (BRESLOW, LANGHOL, 1983; MALKIN, 1997; FRANCO, 1997; LITTLE, 1999; REIS *et al.*, 1999; BLEYER, 2005).

Nos registros brasileiros para tumores pediátricos, o percentual mediano encontra-se próximo a 3%. Informações publicadas pelo Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do Hospital Erasto Gaertner, em Curitiba, no período de 2000 a 2004, mostraram registros de 436 pacientes com idade entre 0 e 19 anos. Os pacientes pediátricos (menores de 15 anos) representaram 2,4% do total de casos admitidos no RHC e os pacientes adolescentes (entre 15 e 19 anos), 1,5% do total (LPCC, 2007).

Um estudo americano, que contemplou mais de 90% da população do país, apontou que, no período de 2001 - 2003, a taxa média de incidência ajustada por idade foi de 165,92 por milhão de crianças e adolescentes (0 a 19 anos). Para o sexo masculino, a incidência média foi de 174,28 por milhão e no sexo feminino

157,14 por milhão (LI *et al.*, 2008).

Em relação à sobrevida dos pacientes oncológicos pediátricos, diversos fatores podem interferir sendo o atraso diagnóstico um dos principais. A demora na procura de cuidados médicos pode ser consequência da precariedade dos serviços de saúde, falta de percepção da possibilidade de cura, tanto pelo leigo como pelos profissionais de saúde, e até mesmo barreiras religiosas.

O diagnóstico do câncer depende do esforço do paciente e de sua família em procurar o serviço médico no início dos sintomas e da perspicácia e sabedoria do médico em considerar a possibilidade de câncer, estabelecendo o pronto diagnóstico e encaminhamento adequado. Os sinais e sintomas são muito inespecíficos, podendo ser confundidos com outras patologias frequentes da infância. Diferentemente de alguns tumores no adulto, o rastreamento para o câncer pediátrico é extremamente discutível, sendo o diagnóstico precoce um desafio para a maioria dos pediatras (SAWADA *et al.*, 1991; WOODS *et al.*, 1996; INCA, 2008).

O projeto denominado *European Cancer Registry-Based Study of Survival and Care of Cancer Patients* (EUROCARE), baseado em informações populacionais de toda a Europa, é o maior estudo de sobrevida do câncer pediátrico (COEBERGH *et al.*, 2001; BERRINO *et al.*, 2001). Este projeto englobou 30 registros de câncer em 17 países da Europa, analisando a incidência e sobrevida de 34.814 crianças entre 1978 a 1989 (MAGNANI *et al.*, 2001). Nesse estudo, foi descrita uma tendência no decréscimo da mortalidade em todos os países e para todos os tipos histológicos. As maiores taxas de sobrevida ocorreram nos países cujo processo de diagnóstico é centralizado, nos quais os pacientes tiveram acesso ao tratamento correto com protocolos (COEBERGH *et al.*, 2001). A taxa de mortalidade mais alta ocorreu na Romênia e na maioria dos países do leste europeu e as mais baixas foram registradas na Irlanda e em países do norte da Europa (LEVI *et al.*, 2001).

Estudos populacionais do *Surveillance, Epidemiology and End Results*® (SEER) e EUROCARE foram comparados com a finalidade de verificar diferenças da sobrevida da criança com câncer na Europa e nos EUA. Ao contrário do que ocorre com adultos, a sobrevida da criança com câncer na Europa, excluindo o leste, é semelhante à dos EUA, mostrando que em ambos os continentes existe igualdade de oportunidade de tratamento adequado para as crianças com câncer (GATTA *et al.*, 2002).

No Brasil, um estudo realizado em Goiânia, entre 1989 e 1996, mostrou que as taxas de mortalidade permaneceram estáveis e a taxa de sobrevida acumulada

após cinco anos do diagnóstico foi de 34%. A mortalidade encontrava-se estável para ambos os sexos e para idades entre 0 e 4 anos. Entretanto, decréscimos estatisticamente singnificantes puderam ser observados para as faixas etárias de 5 a 9 anos e 10 a 14 anos, assim como para o grupo das leucemias. A probabilidade de sobrevida global acumulada após cinco anos passou de 23,6% (1989/1990) para 50,0% (1993/1994) (BRAGA, 2000; BRAGA *et al.*, 2002).

Para Hallahan (2000) e Mendes (2007), as crianças submetidas a transplante de medula óssea constituem o grupo de maiores séries de mortalidade.

Pacientes com linfoma ou leucemia apresentam maior predisposição para o desenvolvimento de quadros sépticos, quando comparados aos que possuem tumores sólidos (MENDES; SAPOLNIK; MENDONCA, 2007).

2.2 TRATAMENTO ONCOLÓGICO E NEUTROPENIA FEBRIL

Dentre as modalidades terapêuticas aplicadas para o tratamento do câncer infantil, a mais frequentemente utilizada é a quimioterapia, isolada ou associada à cirurgia e/ou radioterapia. Uma de suas complicações de risco é a neutropenia.

A toxicidade sobre o intestino induzida por quimioterapia é o maior limitante de doses em muitos fármacos anticancerígenos. Complicações gastrointestinais podem comprometer a eficácia da quimioterapia, promover a desnutrição global, agravar a caquexia provocada pelo câncer, influenciando negativamente no prognóstico.

As náuseas e vômitos são os efeitos colaterais mais observados. Os mecanismos mais conhecidos incluem a ativação de quimiorreceptores da zona de gatilho, localizados na área póstrema do cérebro; estimulação periférica do trato gastrointestinal; mecanismos vestibulares e alterações do olfato e da gustação. Entre as principais drogas com alto potencial emético, destacam-se a cisplatina, a dacarbazina e a doxorubicina (MITCHELL, 1992).

Sendo assim, o trato gastrointestinal é um alvo atraente para modulação nutricional, por estar exposto diretamente à dieta, participar na absorção e metabolismo de nutrientes, ter alta taxa de renovação celular e responder positivamente aos estímulos nutricionais. A glutamina, os ácidos graxos poli-insaturados, os probióticos e os prebióticos são fatores terapêuticos que, potencialmente, modulam a toxicidade no trato gastrointestinal relacionada aos

tratamentos do câncer (XUE *et al.*, 2011).

Além da toxicidade gastrointestinal desencadeada por muitas drogas quimioterápicas, a resposta imunológica desses pacientes também é afetada.

A neutropenia pode ser uma das principais causas de óbito precoce durante o primeiro mês de tratamento, sendo desencadeada pela ação das drogas nas células de defesa. Essa toxicidade da quimioterapia pode levar ao óbito antes mesmo da progressão da doença. Os óbitos relacionados à sepse em pacientes com neutropenia, durante o tratamento, consistem na causa mais frequente de mortalidade. Outras causas como toxicidade neurológica, cardíaca e renal também não são raras (BROWN; BRAUNER; MINNOTTE, 1993; RAY-COQUARD *et al.*, 2001).

O diagnóstico de neutropenia febril é estabelecido pela presença de febre, temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$; neutrófilos < 1000 células/mm³ (HUGHES *et al.*, 2001; MASCHMEYER *et al.*, 2003; MENDES; SAPOLNIK; MENDONCA, 2007).

A função dos neutrófilos é destruir patógenos invasores, sendo considerados a primeira linha de defesa do organismo. Os fagócitos mononucleares são células circulantes (monócitos) ou fixas (macrófagos, células de *Kupffer*, osteoclastos, células mesangiais e da micróglia). Possuem papel imunológico, pois além de fagocitar, interagem com os linfócitos permitindo a produção de anticorpos, desempenhando importante papel ao remover detritos da corrente sanguínea, de lesões em tecidos e na remodelação de tecidos normais. Tanto os neutrófilos quanto os fagócitos mononucleares são produzidos na medula óssea e descendem da mesma célula, que pode se diferenciar para uma ou para outra linhagem durante seu processo de maturação. Tal maturação é regulada por citocinas, os fatores estimuladores de produção de colônias (CUKIER; MAGNONI; ALVAREZ, 2005).

A neutropenia febril é uma complicação que acarreta risco de vida, necessita de cuidado médico imediato e a principal causa é a infecção microbiana. O tratamento padrão dessa complicação é a antibioticoterapia. Os médicos geralmente prescrevem a terapia antimicrobiana com base em dados presumíveis e empíricos, isto porque o agente patogênico causador da neutropenia febril pode ser identificado a partir da hemocultura, podendo ser detectado vários dias após a coleta de sangue (MITSUDA; TAKESHIMA; MORI, 2011).

A gravidade da neutropenia quanto ao risco de infecção está relacionada com o número total de neutrófilos, sendo considerado maior o risco infeccioso naquela em que há uma contagem global ≤ 100 neutrófilos/ μL (MASCHMEYER *et al.*, 2003;

OSTERMANN; WENDT; RICHTER G., 2003).

A mucosa do trato digestório é muito vulnerável às drogas quimioterápicas e em consequência disso o aparecimento de mucosites, ulcerações e até mesmo a redução da capacidade de absorção são observados com frequência (DALY *et al.*, 1999).

O sistema digestório abriga uma flora com mais de 500 espécies de bactérias e sua população não está distribuída igualmente ao longo de sua extensão. O estômago e o intestino delgado contêm poucas espécies aderidas ao seu epitélio e somente algumas permanecem livres no lúmen. Já o cólon contém um complexo e dinâmico ecossistema microbiótico, com grande concentração de bactérias, chegando a atingir mais de 1.000 unidades formadoras de colônia por mililitros (UFC/mL). Grande parte das bactérias intestinais são benéficas, entretanto, certas espécies são patogênicas e podem estar envolvidas no desenvolvimento de doenças agudas ou crônicas. A microbiota intestinal atua diretamente na modulação da resposta imunológica e no controle de processos infecciosos (MORAES; JACOB, 2006).

Uma das causas das infecções em pacientes com neutropenia é a translocação bacteriana, fenômeno ocasionado pela passagem de microorganismos da microbiota intestinal normal, através da mucosa intestinal, para outros órgãos. Isto pode ocorrer devido a três situações: disfunção da barreira intestinal, alteração da microbiota intestinal e deficiência imunológica do hospedeiro (PEREIRA; CARDOSO; SANTOS, 2005).

Para Steinberg (2003), a translocação é o movimento de micro-organismos do tubo intestinal que atravessam a barreira da mucosa gastrointestinal intacta, para os tecidos normalmente estéreis, onde podem diretamente causar a infecção ou estimular a resposta inflamatória, causando lesões teciduais ou até falência dos órgãos.

A translocação bacteriana promove um aumento das citocinas pró-inflamatórias e efetores como, por exemplo, o óxido nítrico. Também promove um supercrescimento bacteriano no intestino delgado, que pode ser aferido a partir de um aspirado jejunal e/ou amostras colônicas, onde é possível registrar presença de mais de 10^5 UFC/mL (GUEDES *et al.*, 2012).

O termo flora intestinal tem sido evitado pelo meio científico e substituído por microbiota, referindo-se a uma população de organismos microscópicos que habitam um órgão do corpo ou parte do corpo de uma pessoa (TURNBAUGH *et al.*, 2007).

Um dos principais substratos para o crescimento saudável da microbiota intestinal são os prebióticos, considerados fonte natural de energia para o crescimento da flora bacteriana saudável do intestino.

2.3 PREBIÓTICOS

Os prebióticos fazem parte da ampla categoria dos carboidratos, são definidos como fibras, incluindo os oligossacarídeos e os carboidratos não-digeríveis (CARABIN; FLAMM, 1999). São definidos como ingredientes alimentares não digeríveis e não absorvidos no intestino delgado, que estimulam grupos de bactérias da microbiota intestinal, resultando em efeito benéfico à saúde do hospedeiro. Consideram-se prebióticos os *fruto-oligossacarídeos*, *inulina*, *glicooligossacarídeos*, *galactooligossacarídeos*, *isomaltooligossacarídeos*, *xylooligossacarídeos* entre outros (FOOKS; GIBSON, 2002; CHEN; WALKER, 2005).

A fermentação dessas fibras é realizada por bactérias anaeróbicas do cólon, levando à produção de ácido lático, ácidos graxos de cadeia curta e gases. Conseqüentemente, há redução do pH do lúmen e estimulação da proliferação de células epiteliais do cólon (CARABIN; FLAMM, 1999).

Os primeiros prebióticos da alimentação dos humanos estão presentes no leite materno, sendo os oligossacarídeos um dos mais abundantes nutrientes encontrados (COPPA *et. al.*, 2004). O leite humano contém uma quantidade substancial de oligossacarídeos (14g/L), bem como nucleotídeos livres (até 20% de nitrogênio não proteico) (BOEHM; STAHL, 2007).

Considerado um fator fisiológico importante, a amamentação promove o bom funcionamento intestinal e o desenvolvimento do sistema imune. Os oligossacarídeos presentes no leite humano promovem crescimento de *bifidobactérias* e *lactobacilos* no intestino (BLOCH, 2005).

Comumente, encontram-se fórmulas infantis com presença de prebióticos (*galactooligossacarídeos* e *frutooligossacarídeos*) buscando imitar o efeito dos oligossacarídeos presentes no leite humano, comprovando seus benefícios quando acrescidos nas fórmulas infantis no meio científico (MORENO, 2008).

Os diferentes compartimentos do trato gastrointestinal são habitados por populações de micro-organismos. De longe, as populações mais importantes encontram-se no cólon, onde existe uma verdadeira simbiose. Roberfroid (2010)

nominou de 'normobiose' quando os microrganismos benéficos para a saúde predominam em número sobre os potencialmente prejudiciais, assim como 'disbiose' quando um ou alguns microrganismos potencialmente prejudiciais ao organismo são dominantes, criando assim situação propensa à doença.

Com relação a microbiota intestinal, estudos em animais e ensaios clínicos em humanos mostraram que a intervenção dietética com oligossacarídeos no início da vida, pode contribuir para a prevenção da dermatite atópica, alergias alimentares, e asma alérgica. Os efeitos de modulação no sistema imunológico destes oligossacarídeos são através da alteração da microbiota intestinal ou de uma maneira independente de microbiota por interação direta com células imunitárias (JEURINK *et. al.*, 2013).

A modulação dietética da flora intestinal é um dos principais tópicos de interesse nas ciências nutricionais (AGOSTONI *et. al.*, 2004). No Quadro 1 é possível observar os resultados apresentados por Millani (2009) em um estudo de revisão bibliográfica, sobre os achados no meio científico até a data da publicação, em relação ao uso do prebiótico aplicados a dietoterapia.

QUADRO 1 - EFEITOS CLÍNICOS DOS PREBIÓTICOS, SEGUNDO NÚMERO DE ESTUDOS QUE O AVALIARAM E EFEITO ENCONTRADO, DENTRE OS 40 ESTUDOS ANALISADOS

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	Nº DE ESTUDOS QUE AVALIARAM O EFEITO	EFEITO POSITIVO		EFEITO NEGATIVO		EFEITO NULO	
		N	%	N	%	N	%
Absorção de cálcio	5	3	75	0	0	2	25
Alergias	4	3	75	0	0	1	25
Cólica/choro	8	4	50	0	0	4	50
Consistência das fezes	13	13	100	0	0	0	0
Contagem de lipídios séricos	1	0	0	0	0	1	100
Crescimento/ganho de peso	13	0	0	1	8	12	92
Diarréia	5	4	80	0	0	1	20
Febre	2	2	100	0	0	0	0
Fermentação de ácidos graxos	4	3	75	0	0	1	25
Flatulência	1	1	100	0	0	0	0
Frequência das evacuações	12	10	83	0	0	2	17
Infecções diversas	1	1	100	0	0	0	0
Infecções respiratórias	6	6	100	0	0	0	0
Irritabilidade	1	1	100	0	0	0	0
Nº de bifidobactérias	23	21	91	0	0	2	9
Nº microrganismos patogênicos	10	7	70	0	0	3	30
Permeabilidade intestinal	1	0	0	0	0	1	100
pH das fezes	6	5	83	0	0	1	17
Regurgitação	4	1	25	0	0	3	75
Tolerância à suplementação	9	9	100	0	0	0	0
Uso de antibióticos	5	4	80	0	0	1	20
Vômitos	4	1	25	0	0	3	75

FONTE: Millani (2009)

Boehm *et al.* (2002) comprovaram, mediante pesquisa experimental, que a adição de prebióticos em fórmulas lácteas estimula o crescimento de bifidobactérias e lactobacilos, diminuindo o pH fecal, além de reduzir significativamente a níveis semelhantes aos das crianças amamentadas com leite materno, a presença de bactérias patogênicas ao longo do complexo intestinal. Também há evidências de que os oligossacarídeos humanos inibem a adesão e a ação dos patógenos na superfície epitelial, tornando-os importantes componentes de proteção à saúde infantil (COPPA *et. al.*, 2004; BOHEM *et. al.*, 2007). Para Agostoni *et al.* (2004), os prebióticos são considerados uma fonte natural de energia para o crescimento da flora bacteriana saudável do intestino.

Moreno (2008), em revisão bibliográfica baseada em estudos clínicos com fórmulas infantis acrescidas de prebióticos, constatou que a adição destes oligossacarídeos aumentou significativamente o número de bifidobactérias e reduziu o número de bactérias patogênicas. O mesmo autor cita que outros estudos têm demonstrado que a adição de prebióticos está relacionada com a diminuição da incidência de dermatite atópica em lactentes de risco e redução do número de episódios infecciosos especialmente intestinais e de vias aeríferas superiores, no primeiro ano de vida.

Os benefícios da adição de prebiótico nas dietas também foram citados por Douglas e Sanders (2008), que apontaram o aumento da função imune, a menor incidência de infecções intestinais e sistêmicas, além de uma resposta alérgica menos intensa e contribuição para melhor digestão.

De um modo geral, os microorganismos intestinais podem ser classificados com base no seu poder patogênico ou não patogênico sobre o hospedeiro. Os *lactobacilus* e as *bifidobactérias* têm efeitos benéficos no hospedeiro, que incluem a proteção contra infecções entéricas, diminuição do pH por metabolizar carboidratos, supressão de bactérias patogênicas, produção de vitaminas, ativação das funções intestinais além de auxiliar na digestão e absorção intestinal, culminando na melhora da resposta imunológica do paciente (KAUR; GUPTA, 2002).

Búrigo *et al.* (2007), em seu estudo randomizado duplo-cego, desenvolvido em uma Unidade de Transplante de Medula Óssea, investigou o efeito bifidogênico do fruto-oligossacarídeos em pacientes hematológicos submetidos a quimioterapia e encontrou aumento significativo na quantidade de *bifidobactérias* interferindo na composição da microbiota intestinal, no entanto constatou inalteração do pH fecal.

As *bifidobactérias* e os *bacterióides* são microorganismos que podem rapidamente metabolizar substâncias produzidas pelo hospedeiro. Por sua vez, as *bifidobactérias*, *eubactérias* e *lactobacillus* crescem em meio que contém carboidratos. A fermentação intestinal dos carboidratos é um processo complexo e depende da interação de diferentes enzimas e de diferentes bactérias. Os produtos finais são gases (hidrogênio, dióxido de carbono e metano), ácidos graxos de cadeias curta, ácidos graxos ramificados e ácidos orgânicos. O lactato, piruvato, succinato e etanol podem posteriormente ser metabolizados, tornando-se ácidos graxos de cadeia curta (CHIERICI *et al.*, 2003).

Estudos conduzidos por Wolf *et al.* (1997), com *hamsters* fêmeas portadoras de infecção por *Clostridium difficile*, demonstraram que a suplementação com FOS em suas dietas aumentou o seu tempo de sobrevivência. Os autores sugerem que a suplementação com FOS, em pacientes que permanecem longo tempo internado e com risco de infecção por *C. Difficile*, pode ser benéfica.

Estudo de Zenhom *et al.* (2011) conclui que os oligossacarídeos prebióticos exercem efeito anti-inflamatório sistêmico, através da indução do receptor nuclear PPAR , o qual regula a *Peptidoglycan recognition protein 3* (PGlyRP).

Macfarlane *et al.* (2007), em seu artigo de revisão, apontaram que o prebiótico parece ser mais efetivo quando usado como parte de uma combinação simbiótica. O consumo de GOS e FOS tem benefícios significativos a saúde, com propriedades anticancerígenas, melhora a absorção de minerais, auxilia no metabolismo dos lipídeos, além de seu poder anti-inflamatório e imuno-regulador.

Atualmente ele é reconhecido como propulsor de mudanças na composição da microbiota, especialmente em aumentar *bifidobactérias*, que é considerado como um marcador de saúde intestinal.

Conforme literatura científica estudada o único efeito indesejável em relação a oferta de prebiótico seria um possível aumento da proliferação de gases no tubo intestinal, o que pode ocasionar aumento da flatulência e causar desconforto abdominal (cólicas) nos primeiros dias de uso (BÚRIGO *et al.*, 2007).

2.4 PROTEÍNA C-REATIVA

A PCR é um membro dos reagentes de fase aguda e sua concentração sérica aumenta rapidamente em resposta a processos inflamatórios. Ela é produzida por

hepatócitos, predominantemente sob o controle da IL-6. Cerca de 90% da população saudável tem as concentrações de PCR < 3mg/l (SHINE, 1981). A síntese após o estímulo, se inicia rapidamente e as concentrações séricas de PCR se elevam acima de 5mg/l, cerca de 6 horas após. Os valores máximos são atingidos em cerca de 48 horas. O único determinante da concentração de PCR na circulação é a taxa de síntese e reflete diretamente a intensidade do processo patológico. Quando o estímulo termina, a concentração de PCR na circulação diminui rapidamente (VIGUSHIN; PEPYS; HAWKINS, 1993).

Os primeiros registros sobre a PCR foram descritos em 1930, como sendo uma proteína de fase aguda, considerada marcador inespecífico de inflamação. Sabe-se que sua concentração sérica se eleva logo após a ocorrência de uma agressão ao organismo (ANAND *et. al.*, 2005).

A persistência de altos valores de PCR também pode ser observada em doenças inflamatórias crônicas, incluindo doenças auto-imunes e malignas (FOGLAR; LINDSEY, 1998; SZALAI, 2002).

Valores de PCR tem sido usados clinicamente para monitorar infecções e doenças auto-imunes. Concentrações de PCR são mais úteis clinicamente quando em combinação com o pleno conhecimento de todos os outros resultados clínicos e patológicos (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003; PFAFFLIN; SCHLEICHER, 2009).

No entanto, em doenças graves hepáticas, a PCR é gerada em ritmo significativamente menor do que em pacientes sem alteração hepática (MACKENZIE; WOODHOUSE, 2006).

O uso da PCR é comum em muitos países europeus, principalmente por causa de seus baixos custos e fácil disponibilidade na prática clínica diária. Em diversos estudos, a PCR tem sido utilizada como um comparador para outros marcadores de inflamação, principalmente porque a sua cinética é bem conhecida, o que decorre de sua ampla utilização em várias doenças infecciosas (GABAY; KUSHNER, 1999; HÄMÄLÄINEN, 2009).

Um estudo realizado com 33 crianças com neoplasia avaliou 50 episódios de neutropenia febril considerando os níveis de PCR para avaliar a utilidade dos valores como um indicador de infecção e a eficácia da terapia antibiótica. Dezenove episódios de neutropenia febril ocorreram em crianças com infecção documentada, 9 e 22 episódios ocorreram com infecção provável e febre de origem desconhecida, respectivamente. Os níveis elevados de PCR durante episódios de infecção documentada e provável foram significativamente maiores do que com episódios

febris de origem desconhecida. A hemocultura foi positiva em 15 episódios, dos quais a PCR encontrava-se elevada em 11, retornando aos valores normais no 7º dia de antibioticoterapia. Nesse ensaio clínico, foi possível verificar que a PCR é um indicador útil para diagnóstico de infecção em crianças com neutropenia e também para avaliar a eficácia da antibioticoterapia utilizada (AVABRATHA *et. al.*, 2009).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo experimental, do tipo ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, compreendendo pacientes pediátricos internados com diagnóstico de neutropenia febril, pós-quimioterapia, em tratamento oncológico no Serviço de Oncopediatria do Hospital Erasto Gaertner (HEG) e no Serviço de Hematologia Pediátrica do Hospital de Clínicas (HC).

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado nos Serviços de Oncologia Pediátrica do Hospital Erasto Gaertner e no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas na cidade de Curitiba, Paraná.

O período de coleta e tabulação do estudo contemplou o período de 2009 a 2012.

3.3 CASUÍSTICA

Foram incluídos crianças e jovens de 2 a 20 anos, de ambos os sexos, que permaneceram em regime de internamento nos Serviços de Oncologia Pediátrica do Hospital Erasto Gaertner e do Hospital de Clínicas, entre julho/2008 a setembro/2012.

Os critérios de neutropenia febril aplicados foram: pacientes pós-quimioterapia; presença de febre, temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$; neutrófilos $< 1000\text{células/mm}^3$ (HUGHES, *et al.*, 2001; MASCHMEYER *et al.*, 2003).

No momento do internamento foram avaliados os seguintes parâmetros: estatura, peso, hemograma, hemocultura, PCR e albumina.

Os pacientes foram divididos em dois grupos (G1 e G2). O G1 recebeu suplemento com placebo (maltodextrina) e o G2 recebeu prebiótico (FOS[®]). A intervenção foi mantida durante o período de internamento, enquanto estavam neutropênicos.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados pacientes que foram internados por neutropenia febril pós-quimioterapia, e cujos familiares e/ou pacientes com idade igual ou superior a 18 anos aceitaram participar da pesquisa, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos 1 e 2). O Termo foi assinado pelo paciente quando idade igual ou superior a 18 anos e pelos responsáveis legais da criança ou adolescente com idade inferior a 18 anos.

Os critérios de inclusão foram:

- Crianças e adolescentes com diagnóstico de neoplasia;
- Faixa etária de 2 a 20 anos;
- Pacientes submetidos a tratamento quimioterápico;
- Consentimento para participar do projeto de pesquisa a partir da assinatura do Termo de Consentimento pelos dois responsáveis legais da criança e/ou adolescente;
- Regime de internamento hospitalar decorrente da neutropenia febril pós-quimioterapia;
- Pacientes com condições clínicas e físicas de aferir dados antropométricos;
- Pacientes colaborativos e dispostos a seguir o planejamento clínico e nutricional proposto.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da seleção do estudo, pacientes que não atendiam aos critérios acima descritos por impossibilidade de serem submetidos a intervenção que o estudo pretendia.

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes hemodinamicamente instáveis;
- Pacientes em Terapia Nutricional Enteral (TNE).

3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Por se tratar de um estudo prospectivo randomizado duplo-cego, foram submetidos à intervenção todos os pacientes internados por neutropenia pós-quimioterapia, que aceitaram participar do estudo no período estipulado, totalizando 84 pacientes. Destes, no decorrer do estudo foram excluídos 24 pacientes, totalizando 60 pacientes ao final.

3.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

As 84 crianças elegíveis para o estudo foram selecionadas por técnica de amostragem probabilística, com randomização em bloco, mantendo assim o equilíbrio entre o número de crianças sorteadas para compor os grupos de estudo e de controle. Considerando o cálculo do tamanho mínimo da amostra, com erro do tipo I de 5% e erro do tipo II de 10% para obter poder de teste de 90%, foram constituídos os grupos:

Grupo de Estudo (GE) – 42 crianças com neutropenia febril submetidas a quimioterapia oncológica que receberam suplementação diária com 6g de fruto-oligossacarídeo (FOS®). Destas, 13 foram excluídas por em algum momento não atenderem aos requisitos da pesquisa, entre os quais citamos: violação de protocolo, referente à coleta de sangue para exames laboratoriais: sem exames no internamento (quatro), falta de exames no internamento e alta (três), falta de exames na alta (três); recusa da oferta diária da intervenção nutricional (um); solicitação familiar para sair da pesquisa (dois).

Grupo Controle (GC) - 42 crianças com neutropenia febril submetidas a quimioterapia oncológica que receberam suplementação diária com 6g de placebo (maltodextrina). Destas, 11 foram excluídas por em algum momento não atender aos requisitos da pesquisa, a saber: violação de protocolo, referente à coleta de sangue para exames laboratoriais : sem exames no internamento (quatro), falta de exames no internamento e na alta (um), falta de exames no momento da alta (quatro); recusa da oferta diária da intervenção nutricional (dois).

A definição do produto nutricional ofertado ao primeiro paciente da amostra se deu mediante sorteio realizado pelo colaborador responsável pelo mascaramento, ficando sob sua responsabilidade a distribuição diária e administração do produto, assim como o sigilo do mascaramento do estudo. Para as duas instituições,

contávamos com um único colaborador que fracionava diariamente o produto a ser ofertado e na sequência administrava. O colaborador comprometeu-se com este ensaio clínico mediante o Termo de Comprometimento (Apêndice 1). Manteve, sob sua responsabilidade e conhecimento, uma lista (Apêndice 2) onde constavam as iniciais e o número do prontuário dos pacientes do GC e outra lista (Apêndice 3) constando as iniciais e o número do prontuário dos pacientes do GE. Ao final do prazo estipulado, o colaborador revelou aos pesquisadores as informações contidas nas listas.

3.8 HIPÓTESE

Considerando a natureza relacional da hipótese de estudo a variável microbiota intestinal íntegra foi posicionada como variável dependente e a utilização de prebiótico (*fruto-oligossacarídeo* - FOS®) como variável independente.

As hipóteses da pesquisa foram assim constituídas:

- H0: A utilização de prebióticos, conforme variáveis selecionadas, não tem influência sobre a microbiota intestinal de crianças com neutropenia febril submetidas à quimioterapia oncológica;
- H1: A utilização de prebióticos, conforme variáveis selecionadas, tem influência sobre a microbiota intestinal de crianças com neutropenia febril submetidas à quimioterapia oncológica.

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

- Dados de identificação (Iniciais do Paciente, sexo, número do prontuário, idade);
- Diagnóstico;
- Ciclo do tratamento quimioterápico;
- Data do internamento e data do último ciclo de quimioterapia;
- Avaliação nutricional (Peso, estatura);
- Exames laboratoriais (Hemograma, hemocultura, PCR, albumina);

- Função intestinal (Frequência, consistência, flatulência);
- Sintomas de trato gastrointestinal (Dor, cólica, náuseas, vômitos);
- Uso de medicamentos (Analgésico, opióide, antipirético, antiinflamatório, antiemético, corticosteróide, antibiótico, outros);
- Avaliação da ingestão do produto ofertado (FOS[®], maltodextrina);

3.10 PROCEDIMENTOS

3.10.1 Intervenção

A intervenção se iniciou no primeiro dia de internamento (D1).

O GC recebeu 6g diárias de suplemento placebo (maltodextrina) e o GE recebeu 6g diárias de suplemento de *fruto-oligossacarídeo* (FOS[®]).

O prebiótico contendo frutooligossacarídeos (FOS[®]), é um suplemento dietético que tem por finalidade melhorar a flora intestinal do paciente. O placebo utilizado foi um módulo de carboidrato sem acarretar benefícios e/ou malefícios esperados ao paciente. As características bioquímicas dos produtos, assim como a descrição de composição, podem ser observadas nas respectivas fichas técnicas (Anexos 3 e 4).

Os dois produtos foram diluídos em 50ml de água e administrados conforme orientação do colaborador responsável pela distribuição. Os suplementos foram entregues e ofertados diariamente pelo colaborador responsável, sendo conferida a ingestão dos suplementos ofertados.

3.10.2 Avaliação dos parâmetros clínicos

Estes dados serviram como parâmetros para avaliação da resposta clínica. Foi feita busca ativa diária pela pesquisadora principal sobre o funcionamento do trato gastrointestinal e queixas relacionadas.

Segundo as diretrizes da *American Gastroenterological Association*, a constipação intestinal foi diagnosticada a partir da ausência de evacuação por 3 dias ou mais, além da insatisfação relatada pelo paciente na redução da frequência de eliminação das fezes e/ou dificuldade para passagem das fezes devido sua consistência (FERREIRA, 2007; LOCKE, 2000).

Conforme Cuppari (2002), para caracterizar a diarreia avaliou-se a presença de três ou mais evacuações ao dia com fezes semi-pastosas ou líquidas. A avaliação da flatulência contemplou a presença ou não de *flatus*, que foram classificados segundo relato dos pacientes/acompanhante como habitual ou com frequência acima do habitual.

3.10.3 Avaliação dos parâmetros laboratoriais

No dia 1 (D1), no dia 7 (D7) e/ou no dia da alta (DA), foram coletados exames laboratoriais (hemograma, contagem de plaquetas, PCR, proteínas totais e frações, hemocultura) que foram solicitados pelos médicos conforme rotina já estabelecida pelo Serviço de Oncopediatria para realização deste ensaio clínico. Os métodos utilizados para análise dos parâmetros laboratoriais seguem descritos abaixo:

- PCR – Método imunoenzimático (IR) competitivo, equipamento VITROS 250 (Johnson&Johnson®);
- Proteínas Totais e Frações – Método colorimétrico, equipamento VITROS 250 (Johnson&Johnson®);
- Hemograma /Plaquetas – Sistema automatizado ADVIA 70 (Siemens®);
- Hemocultura – Sistema semi-automatizado BacT/ Alert (Biomérieux®).

3.10.4 Avaliação dos parâmetros nutricionais

Os pacientes foram submetidos a avaliação antropométrica no D1 e no DA. Os índices para a classificação do estado nutricional foram baseados no peso (Kg), estatura (cm) e idade dos pacientes, relacionando a medida observada aos valores obtidos em população de referência, segundo dados fornecidos pelo *National Center for Health Statistics* (NCHS, 1997) e recomendados pela *World Health Organization* (WHO, 2006; WHO, 2007) como referência internacional para estudos que avaliam esta faixa etária.

Foram utilizados os valores de escore-z para classificar o estado nutricional dos pacientes de acordo com a faixa etária, conforme tabelas abaixo:

Pacientes com idade < 10 anos foram avaliados segundo os valores de escore-z para P/I; E/I; IMC, quando idade < 5 anos também foram classificados segundo escore-z de P/E.

Pacientes com idade ≥ 10 foram classificados segundo valores de escore-z de E/I e IMC.

Quanto ao uso de curvas de referência para avaliação do estado nutricional da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda-se, para crianças menores de cinco anos, utilizar a referência da OMS lançada em 2006 (WHO, 2006). Para as crianças com cinco anos ou mais e adolescentes, recomenda-se o uso da referência internacional da OMS lançada em 2007 (WHO, 2007) (Quadros 2, 3, 4, 5 e 6).

QUADRO 2. PONTOS DE CORTE DE CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL (E/I) ESTABELECIDOS PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM IDADE DE 0 A 19 ANOS

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil < 0,1	< Escore-z -3	Estatura muito baixa para idade
\geq Percentil 0,1 e < Percentil 3	\geq Escore-z -3 e < Escore-z -2	Estatura baixa para idade
\geq Percentil 3	\geq Escore-z -2	Estatura adequada para idade

FONTE: WHO (2006 e 2007).

QUADRO 3. PONTOS DE CORTE DE CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL (P/I) ESTABELECIDOS PARA CRIANÇAS (0 A 10 ANOS)

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil < 0,1	< Escore-z -3	Peso muito baixo para idade
\geq Percentil 0,1 e < Percentil 3	\geq Escore-z -3 e < Escore-z -2	Peso baixo para idade
\geq Percentil 3 e \leq Percentil 97	\geq Escore-z -2 e \leq Escore-z +2	Peso adequado para idade
> Percentil 97	> Escore-z +2	Peso elevado para idade*

* NOTA: Para avaliação de pacientes com Escore-z > + 2 é recomendada a interpretação dos índices de peso-para-estatura ou IMC-para-idade.

FONTE: WHO (2006 e 2007).

QUADRO 4. PONTOS DE CORTE DE CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL (P/E) ESTABELECIDOS PARA CRIANÇAS (0 A 5 ANOS*)

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil < 0,1	< Escore-z -3	Magreza acentuada
\geq Percentil 0,1 e < Percentil 3	\geq Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza
\geq Percentil 3 e \leq Percentil 85	\geq Escore-z -2 e \leq Escore-z +1	Eutrofia
> Percentil 85 e \leq Percentil 97	\geq Escore-z +1 e \leq Escore-z +2	Risco de Sobrepeso
> Percentil 97 e \leq Percentil 99,9	\geq Escore-z +2 e \leq Escore-z +3	Sobrepeso
> Percentil > 99,9	> Escore-z +3	Obesidade

* NOTA: A OMS apresenta essa classificação de peso-para-estatura apenas para menores de 5 anos. A partir dessa idade, deve ser utilizado o Índice de Massa Corporal para idade para avaliar a proporção entre peso e a estatura da criança.

FONTE: WHO (2006 e 2007).

QUADRO 5. PONTOS DE CORTE IMC ESTABELECIDOS PARA CRIANÇAS MENORES DE 5 ANOS

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil < 0,1	< Escore-z -3	Magreza acentuada
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza
≥ Percentil 3 e ≤ Percentil 85	≥ Escore-z -2 e ≤ Escore-z +1	Eutrofia
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	≥ Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2	Risco de Sobrepeso
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	≥ Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3	Sobrepeso
> Percentil > 99,9	> Escore-z +3	Obesidade

FONTE: WHO (2006 e 2007).

QUADRO 6. PONTOS DE CORTE IMC ESTABELECIDOS PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTE COM IDADE DE 5 A 19 ANOS

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil < 0,1	< Escore-z -3	Magreza acentuada
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza
≥ Percentil 3 e ≤ Percentil 85	≥ Escore-z -2 e ≤ Escore-z +1	Eutrofia
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	≥ Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2	Sobrepeso
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	≥ Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3	Obesidade
> Percentil > 99,9	> Escore-z +3	Obesidade grave

FONTE: WHO (2006 e 2007).

Todos os pacientes dos serviços participantes estavam com prescrição de dieta para neutropenia, esta dieta oferta em média 1800Kcal/dia e todos os alimentos servidos sofrem processo de cocção, para minimizar os riscos de contaminação. Os pacientes e seus acompanhantes não são autorizados a usar alimentos que não forem preparados na instituição e nem alimentos industrializados comprados fora. Ressalta-se que os grupos, em ambas as instituições, foram submetidos a dietas similares não sendo possível atribuir os resultados encontrados ao tipo de dieta ofertada.

Os participantes do estudo foram acompanhados diariamente e tiveram acesso diário à pesquisadora principal, caso tivessem dúvidas em relação à pesquisa. Foi disponibilizado o número de telefone da pesquisadora principal, caso a mesma não se encontrasse na instituição e os pacientes ou familiares apresentassem alguma dúvida ou intercorrência relacionada à pesquisa, assim como acesso ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) das instituições.

3.10.5 Equipamentos

Os equipamentos utilizados para realização desta pesquisa foram Prontuário eletrônico (Sistema TASY® e Sistema Integrado Hospitalar SIH®), Microcomputador, Balança Antropométrica 150kg Filizola®.

3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados foram anotados na ficha de coleta de dados elaborada pelo pesquisador (Apêndice 4) e posteriormente digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel*®).

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados da planilha eletrônica (*Microsoft Excel*®), foram conferidos e exportados para posterior análise estatística pelo programa *Statistica - Statsoft*®.

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média \pm DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica.

Análise da variância para medidas repetidas foi aplicada para avaliar a variação de médias ao longo do tempo de seguimento. O teste post-hoc de Duncan foi aplicado para avaliar a diferença de médias dos parâmetros estudados entre os grupos em cada dia de seguimento.

As variáveis categóricas foram estudadas por meio da aplicação dos testes exato de Fisher e qui-quadrado de Pearson.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90%.

3.13 ÉTICA EM PESQUISA

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Erasto Gaertner de Curitiba no dia 10 de junho de 2008. Sendo aceito o

desenvolvimento do estudo também nas dependências do Hospital de Clínicas do Paraná, mediante parecer do CEP desta instituição (Anexo 5).

3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

Todos os pacientes foram acompanhados diariamente pela pesquisadora principal quanto aos parâmetros clínicos e nutricionais que foram estabelecidos para a realização do estudo.

O acompanhamento diário foi realizado utilizando ficha de coleta elaborada para pesquisa (Apêndice 4) onde constam dados de identificação, diagnóstico, protocolo quimioterápico, parâmetros clínicos com ênfase nos sintomas do trato gastrointestinal, valores antropométricos e laboratoriais e medicamentos.

3.15 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

Os produtos dietéticos utilizados para a intervenção foram fornecidos pelo Laboratório SKL Pharma Ltda. EPP mediante contrato de patrocínio (Apêndice 5).

Os profissionais envolvidos na pesquisa foram nutricionistas, médicos, enfermeiros, farmacêuticos, técnicos de enfermagem do Serviço de Oncopediatria e estatístico.

O presente estudo foi realizado no Serviço de Nutrição e Dietética e nos Serviços de Oncologia Pediátrica do Hospital Erasto Gaertner e do Hospital de Clínicas.

4 RESULTADOS

4.1 GRUPO DE ESTUDO E GRUPO CONTROLE

O grupo de estudo foi constituído por 29 crianças com neutropenia febril pós-quimioterapia antineoplásica, que receberam suplementação com fruto-oligossacarídeo - FOS®. O grupo controle, 31 crianças com neutropenia febril submetidas a quimioterapia antineoplásica, que receberam suplementação com placebo (maltodextrina).

4.2 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

4.2.1 Grupo de estudo

Das 29 crianças, 16 eram do sexo masculino (55,2%) e 13 do sexo feminino (44,8%). A idade mediana foi de 11,7 anos, variando de 2,4 a 17,4 anos (IC 95% = 3,2 – 14,9), peso médio de 36,3Kg, variando de 11,5 a 61,1Kg (IC 95% = 13,2 – 57,1), estatura de $1,37 \pm 0,3$ m (IC 5% = 1,3 – 1,5) e IMC de $16,9 \pm 2,9$ (IC 95% = 15,8 – 18,0).

A febre estava presente no momento da internação em todos os casos, associada a outras queixas como hiporexia, gripe, vômitos, dor abdominal, astenia, cefaléia, dores no corpo, fissura anal, gengivorragia, dor torácica, mucosite, odinofagia, ferimento na perna e diarreia.

A maioria das crianças apresentavam diagnóstico de leucemia, seguido de diagnóstico de sarcoma. A Tabela 1 apresenta a distribuição dos diagnósticos por frequência.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DE DIAGNÓSTICOS NO GRUPO DE ESTUDO

DIAGNÓSTICO	n	%
Leucemia Linfóide Aguda	12	41,4
Sarcomas	08	27,6
Leucemia Não Linfóide Aguda	04	13,8
PNET/ Ewing	04	13,8
Neuroblastoma	01	3,4
TOTAL	29	100

FONTE: O autora (2014).

O tempo de internação, em mediana, foi de 6,0 dias, variando de 1,0 a 13,0 dias (IC 95% = 3,0 – 9,0).

Na Tabela 2 estão apresentados os valores de leucometria, PCR e albumina na internação e na alta hospitalar.

TABELA 2 – CONTAGENS LEUCOCITÁRIAS, PCR E ALBUMINEMIA NA INTERNAÇÃO E ALTA HOSPITALAR NO GRUPO DE ESTUDO (n = 29)

EXAMES LABORATORIAIS	n	INTERNAÇÃO	ALTA HOSPITALAR	p
Nº de leucócitos	29	600,0 (0-2230)	2830,0 (400-21850)	< 0,001*
Nº de neutrófilos	29	10,0 (0-906)	950,0 (4-16290)	< 0,001*
Nº de monócitos	29	0,0 (0-300)	204,0 (1-13552)	< 0,001*
Nº de fagócitos	29	16,0 (0-906)	1260,0 (4-16471)	< 0,001*
PCR (mg/dL)	29	4,7 (0,1-26)	3,7 (0,3-107)	0,08*
Albumina (g/dL)	29	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,5	0,57**

Nota: *Teste de Wilcoxon **Teste t de Student Dependente
 FONTE: O autora (2014).

De 29 amostras de sangue coletadas para hemocultura houve positividade em duas (6,9%).

Diferentes protocolos de tratamento foram empregados, variando de acordo com o diagnóstico, estadiamento ou recidiva. Na Tabela 3 estão relacionadas as drogas utilizadas previamente a neutropenia.

TABELA 3 – QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS PELO GRUPO DE ESTUDO

DROGAS	NÚMERO DE PACIENTES	%
CITARABINA	9	31
ETOPOSIDEO	8	28
METOTREXATO	6	21
IFOSFAMIDA	5	17
CICLOFOSFAMIDA	4	14
VINCRISTINA	4	14
DOXORRUBICINA	3	10
MERCAPTOPURINA	3	10
TIOGUANINA	3	10
CARBOPLATINA	2	7
CISPLATINA	2	7
ASPARAGINASE	1	3

FONTE: O autora (2014).

4.2.2 Grupo controle

O grupo controle foi constituído por 31 crianças com neutropenia febril submetidas à quimioterapia antineoplásica, que receberam suplementação com maltodextrina, sendo 17 do sexo masculino (54,8%) e 14 do sexo feminino (45,2%), com idade, em mediana, de 9,5 anos, variando de 1,7 a 20,1 anos (IC 95% = 3,0 – 17,1), peso de 29,5Kg, variando de 11,2 a 95,4Kg (IC 95% = 12,0 – 59,0), estatura de $1,3 \pm 0,4$ cm (IC 5% = 0,0 – 1,85) e IMC de $18,0 \pm 4,0$ (IC 95% = 16,5 – 19,6).

As queixas na internação foram: febre, em todos os casos, associada a dor, congestão nasal, lesão de pele, constipação, herpes, hiporexia, gengivorragia, gripe, vômitos, dor abdominal, astenia, mucosite e cefaléia.

A maioria das crianças do grupo controle apresentava leucemia, como doença de base, seguindo-se diagnóstico de sarcoma, assim como no grupo de estudo. Na Tabela 4 está apresentada a distribuição dos diagnósticos por frequência.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DE DIAGNÓSTICOS NO GRUPO CONTROLE

DIAGNÓSTICO	n	%
LLA	10	32,25
LMA	04	12,90
Neuroblastoma	04	12,90
Linfoma não Hodgkin	03	9,67
Osteossarcoma	02	6,45
Rabdomiossarcoma	02	6,45
Sarcoma de Ewing	02	6,45
Histiocitose sistêmica	01	3,22
Retinoblastoma	01	3,22
Tumor de células germinativas	01	3,22
Tumor de Wilms	01	3,22
TOTAL	31	100

FONTE: O autora (2014)

A idade mediana no momento da internação foi de 9,5 anos, variando de 1,7 a 20,1 anos (IC 95% = 3,0 – 17,1), a mediana do tempo de internação foi de 5,0 dias, variando de 2,0 a 16,0 dias (IC 95% = 3,0 – 9,0).

Na Tabela 5 estão os valores de leucometria, PCR e albumina na internação e na alta hospitalar.

TABELA 5 – CONTAGENS LEUCOCITÁRIAS, PCR E ALBUMINEMIA NA INTERNAÇÃO E ALTA HOSPITALAR NO GRUPO CONTROLE

EXAMES LABORATORIAIS	INTERNAÇÃO	ALTA HOSPITALAR	p
Nº de leucócitos	580,0 (100-4260)	3700,0 (790-22900)	< 0,001*
Nº de neutrófilos	26,0 (0-787)	1057,0 (11-19923)	< 0,001*
Nº de monócitos	0,0 (0-1550)	294,0 (1,0-21068)	< 0,001*
Nº de fagócitos	26,0 (0-1730)	1479,0 (29-40991)	< 0,001*
PCR (mg/dL)	6,1 (0,2-81,7)	2,1 (0,3-153)	0,01*
Albumina (g/dL)	3,9 + 0,6	3,8 + 0,5	0,34**

Nota: *Teste de Wilcoxon **Teste t de Student Dependente

FONTE: O autora (2014)

De 31 amostras de sangue coletadas para hemocultura, houve positividade em oito (25,8%).

Vários protocolos de tratamento foram empregados, variando de acordo com o diagnóstico, estadiamento e/ou recidiva. Na Tabela 6 estão relacionadas as drogas utilizadas.

TABELA 6 – QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS NO GRUPO CONTROLE

DROGAS	NÚMERO DE PACIENTES	%
CICLOFOSFAMIDA	7	23
CITARABINA	7	23
ETOPOSIDEO	6	19
METOTREXATO	5	16
IFOSFAMIDA	4	13
VINCRISTINA	4	13
ADRIAMICINA	2	6
ASPARAGINASE	2	6
CLADRIBINA	2	6
TIOGUANINA	2	6
ACTINOMICINA	1	3
CARBOPLATINA	1	3
CISPLATINA	1	3
MERCAPTOPURINA	1	3
TENIPOSIDEO	1	3
VIMBLASTINA	1	3

FONTE: O autora (2014)

4.3 CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE

Utilizando a classificação da OMS para estado nutricional de acordo com as faixas etárias, verificou-se que a maioria se encontrava dentro da normalidade segundo os parâmetros avaliados conforme demonstrado nos Gráficos 1, 2 e 3.

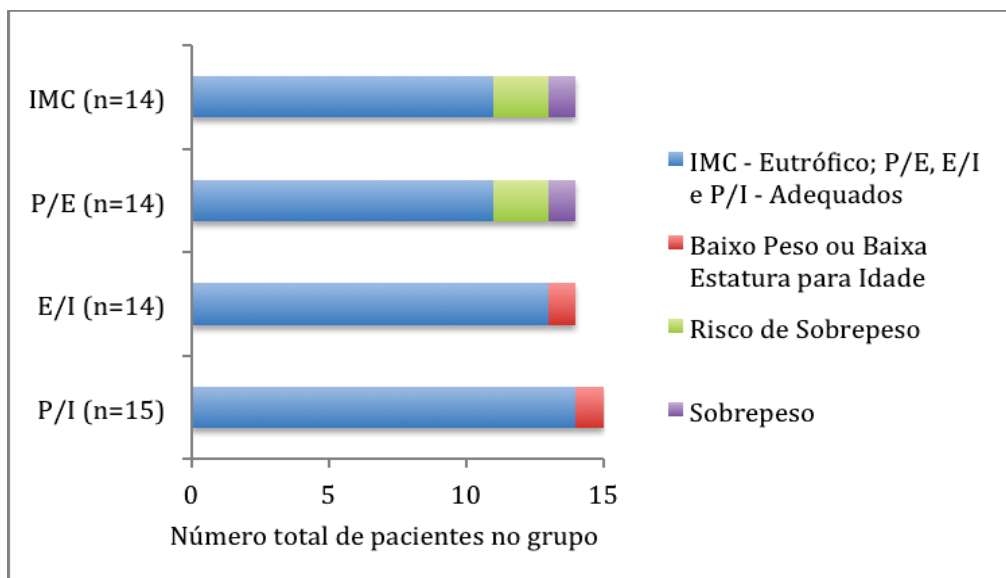


GRÁFICO 1 – ESTADO NUTRICIONAL DAS CRIANÇAS DE 0 A < 5 ANOS DE IDADE SEGUNDO OS PERCENTIS AVALIADOS

FONTE: O autora (2014)

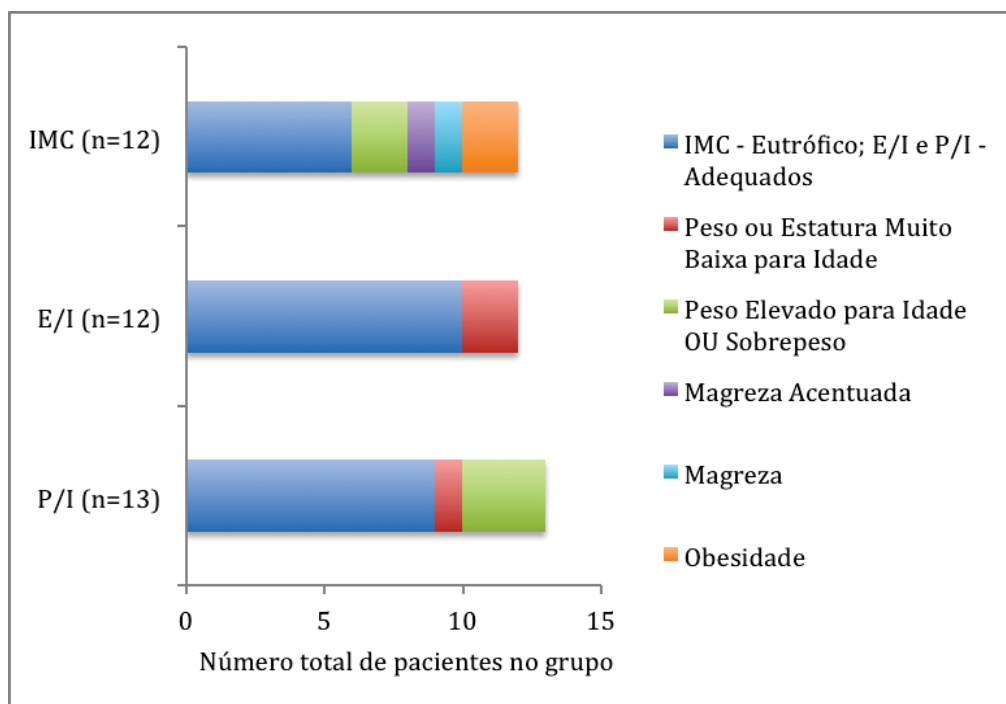


GRÁFICO 2 – ESTADO NUTRICIONAL DAS CRIANÇAS ≥ 5 E < 10 ANOS DE IDADE SEGUNDO OS PERCENTIS AVALIADOS

FONTE: O autora (2014)

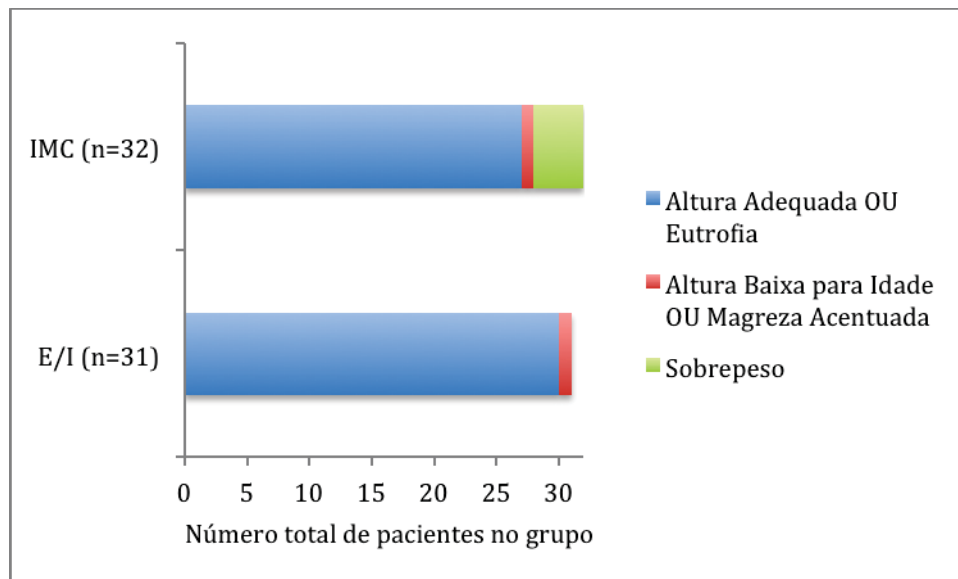


GRÁFICO 3 –ESTADO NUTRICIONAL DAS CRIANÇAS \geq 10 ANOS DE IDADE SEGUNDO OS PERCENTIS AVALIADOS

FONTE: O autora (2014)

Não houve diferença entre os grupos em relação ao estado nutricional dos pacientes considerando os parâmetros de IMC, P/E, E/I e P/I.

4.4 ANÁLISE LONGITUDINAL DOS GRUPOS CONTROLE E DE ESTUDO

Sessenta crianças foram randomizadas para compor o grupo controle ou grupo de estudo; destas, vinte e nove crianças do grupo de estudo e trinta e uma do grupo controle foram acompanhadas. Os pacientes permaneceram no estudo durante o período que estiveram em tratamento por neutropenia febril. Foi considerado como DA o último dia de acompanhamento e intervenção cujo período variou de 2 a 16 dias. Como a maioria dos pacientes receberam alta no D8 e D10, foi selecionado o D7 com objetivo de uniformizar o período avaliado para analisar os parâmetros de função intestinal, flatulência, temperatura, náuseas/vômitos, dor relacionada a TGI e aceitação do prébiotico ou maltodextrina (Tabela 7).

TABELA 7 – NÚMERO DE PACIENTES QUANTO A DURAÇÃO DA INTERNAÇÃO EM DIAS

DIAS DE INTERNAMENTO	GE (n)	GC (n)
D1	29	31
D2	29	31
D3	29	30
D4	25	26
D5	22	20
D6	16	15
D7	13	13
D8	07	10
D9	03	07
D10	02	02

FONTE: O autora (2014)

O Gráfico 4 ilustra a presença de hábito intestinal normal do D1 ao D7 nos grupos controle e de estudo. O percentual apresentado no gráfico refere-se ao número de crianças nos grupos que apresentaram, segundo classificação adotada, hábito intestinal normal. Foi possível observar que as crianças nos dois grupos apresentaram frequências de evacuações semelhantes.

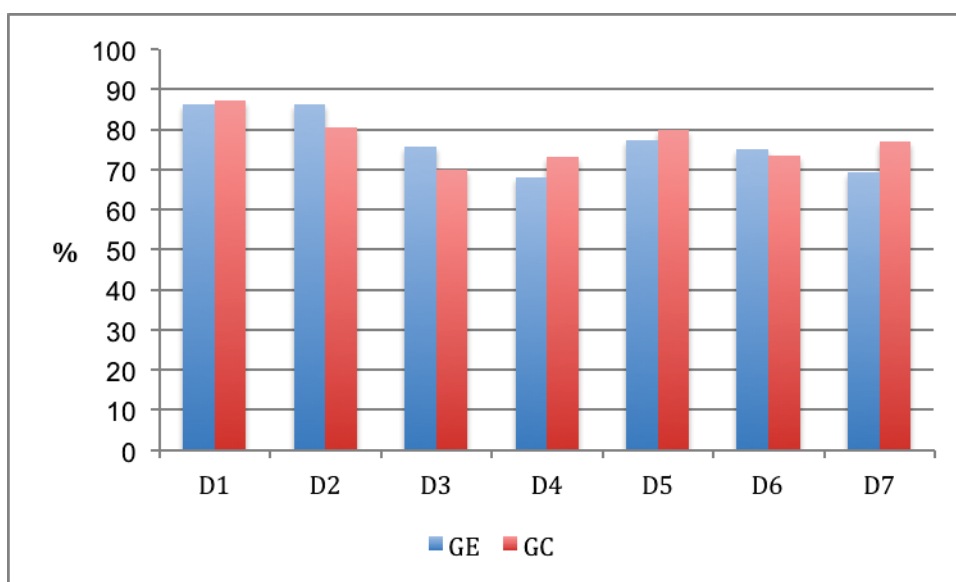


GRÁFICO 4 – FREQUENCIA DE HÁBITO INTESTINAL NORMAL NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE

NOTA: Teste exato de Fisher: D1: $p = 0,53$; D2: $p = 0,50$; D3: $p = 0,47$; D4: $p = 0,92$; D5: $p = 0,93$; D6: $p = 0,86$; D7: $p = 0,47$

Diferenças observadas no Grupo Controle – entre D1 e D7: $p = 0,05$

Diferenças observadas no Grupo de Estudo: entre D1 e D4: $p = 0,15$

FONTE: O autora (2014)

O Gráfico 5 ilustra o registro de diarreia do D1 ao D7 nos grupos estudo e controle. O percentual no gráfico representa a frequência de crianças estudadas que apresentaram diarreia, conforme avaliação seguindo os critérios de Cuppari (2002). Pode-se observar que no D4 e D5, o grupo controle apresentou percentual superior de diarreia em relação ao grupo de estudo, sem significância estatística. Nos demais dias é possível observar percentuais de registro de diarreia similares para ambos os grupos.

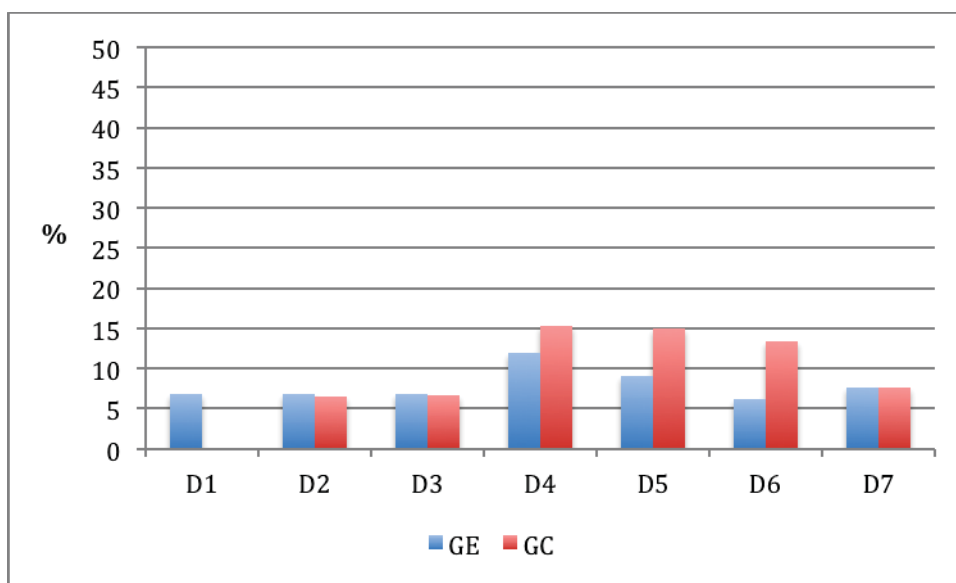


GRÁFICO 5 – FREQUENCIA DE DIARRÉIA NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE

NOTA: Teste exato de Fisher: D1: $p = 0,11$; D2: $p = 0,63$; D3: $p = 0,14$; D4: $p = 0,85$; D5: $p = 0,92$; D6: $p = 0,90$; D7: $p = 0,61$

Diferenças observadas no Grupo Controle – entre D1 e D7: $p = 0,18$

Diferenças observadas no Grupo de Estudo: entre D1 e D2: $p = 0,15$

FONTE: O autora (2014)

O Gráfico 6 ilustra a presença de constipação intestinal segundo diretrizes da *American Gastroenterological Association* entre D1 e D7 nos grupos de estudo e controle. O percentual apresentado no gráfico refere-se ao número de crianças de cada grupo que apresentaram constipação nos dias avaliados.

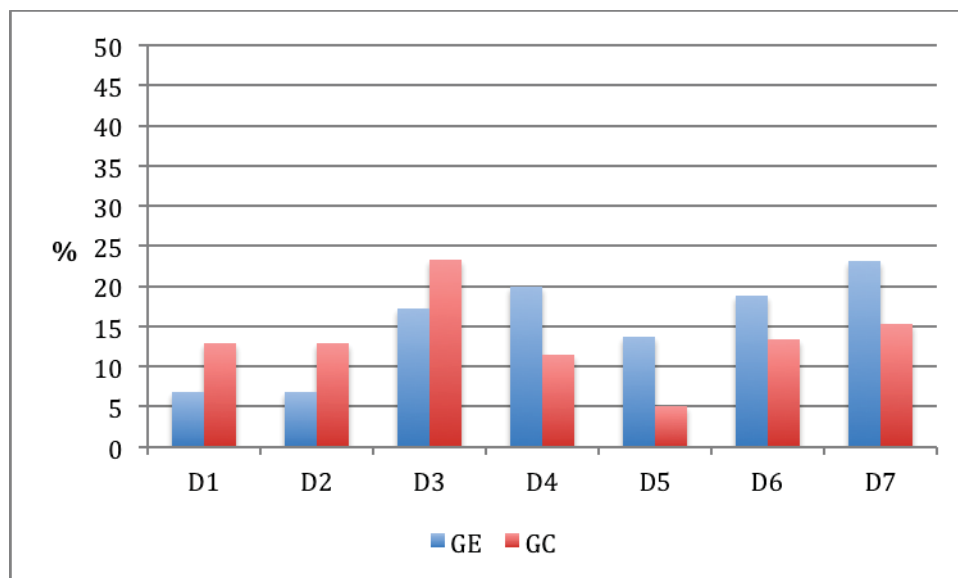


GRÁFICO 6 – FREQUENCIA DE CONSTIPAÇÃO INTESTINAL NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE

NOTA: D1: $p = 0,44$; D2: $p = 0,44$; D3: $p = 0,62$; D4: $p = 0,23$; D5: $p = 0,08$; D6: $p = 0,14$; D7: $p = 0,14$

Diferenças observadas no Grupo Controle – entre D1 e D7: $p = 0,15$

Diferenças observadas no Grupo de Estudo: entre D1 e D3: $p = 0,07$

FONTE: O autora (2014)

Na tabela 8, pode-se observar a relação entre o uso do opióide e constipação.

TABELA 8 - USO DE OPIÓIDES NOS PACIENTES COM OBSTIPAÇÃO DOS GRUPOS CONTROLE E DE ESTUDO

OBSTIPAÇÃO	GRUPO CONTROLE (n = 31)		GRUPO DE ESTUDO (n = 29)	
	COM OPIÓIDE	SEM OPIÓIDE	COM OPIÓIDE	SEM OPIÓIDE
D1	03	01	00	02
D2	04	00	00	02
D3	07	00	01	04
D4	03	00	04	02
D5	02	00	04	02
D6	02	01	03	04
D7	03	01	03	04
TOTAL	24	03	15	20

FONTE: O autora (2014)

O Gráfico 7 ilustra a presença de queixa de flatulência acima do habitual, conforme questionário aplicado diariamente aos pacientes que estavam sendo submetidos a intervenção, do D1 ao D7. O percentual apresentado no gráfico

refere-se ao número de crianças de cada grupo que apresentaram, segundo parâmetros adotados presença de *flatus* acima do habitual. A partir do D2 foi registrada maior queixa de flatulência no grupo de estudo.

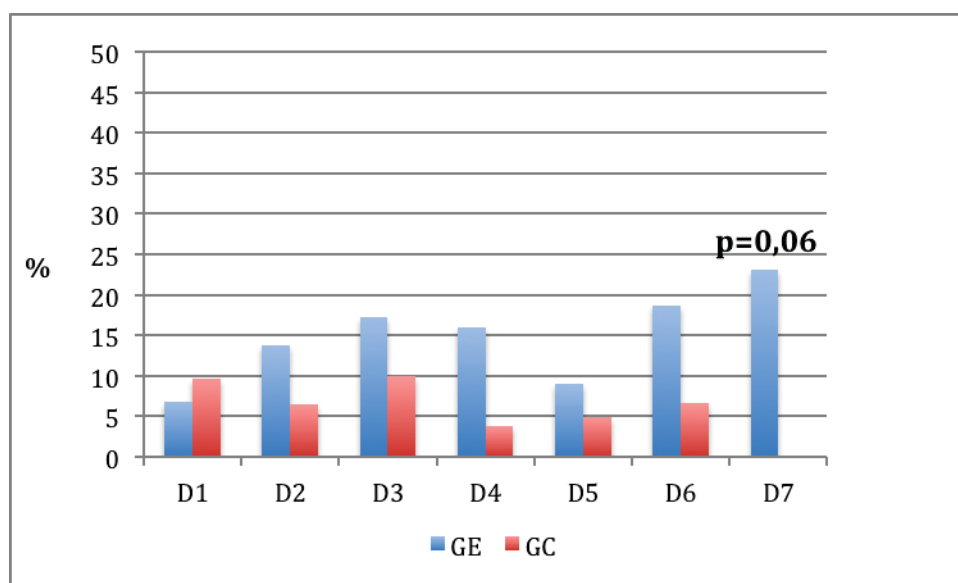


GRÁFICO 7 – FREQUENCIA DE FLATULÊNCIA ACIMA DO HABITUAL NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE

NOTA: p = 0,81; D2: p = 0,09; D3:p = 0,37; D4: p = 0,51; D5: p = 0,80; D6: p = 0,80; D7: p = 0,51

Diferenças observadas no Grupo Controle – entre D1 e D2: p = 0,04

Diferenças observadas no Grupo de Estudo: entre D1 e D4: p = 0,06

FONTE: O autora (2014)

O Gráfico 8 ilustra o registro de dor relacionada ao TGI, tais como mucosite, odinofagia e dor abdominal do D1 ao D7 no grupo de estudo e grupo controle.

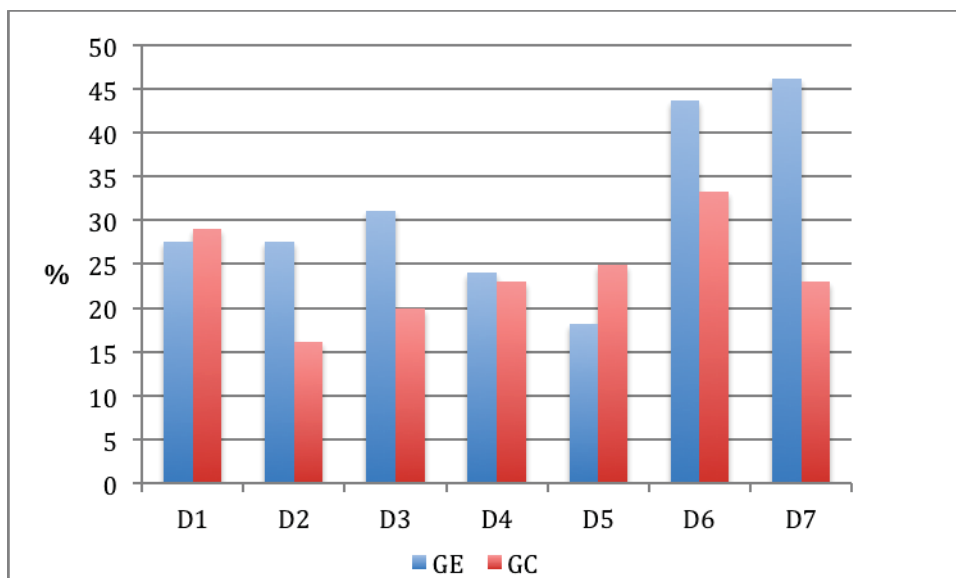


GRÁFICO 8 – FREQUENCIA DO REGISTRO DE DOR RELACIONADA AO TGI NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE

NOTA: Teste exato de Fisher: D1: $p = 0,25$; D2: $p = 0,46$; D3: $p = 0,85$; D4: $p = 0,85$; D5: $p = 0,64$; D6: $p = 0,85$; D7: $p = 0,63$

FONTE: O autora (2014)

O Gráfico 9 ilustra os episódios de cólica abdominal distribuídos do D1 ao D7 nos grupos de estudo e grupo controle.

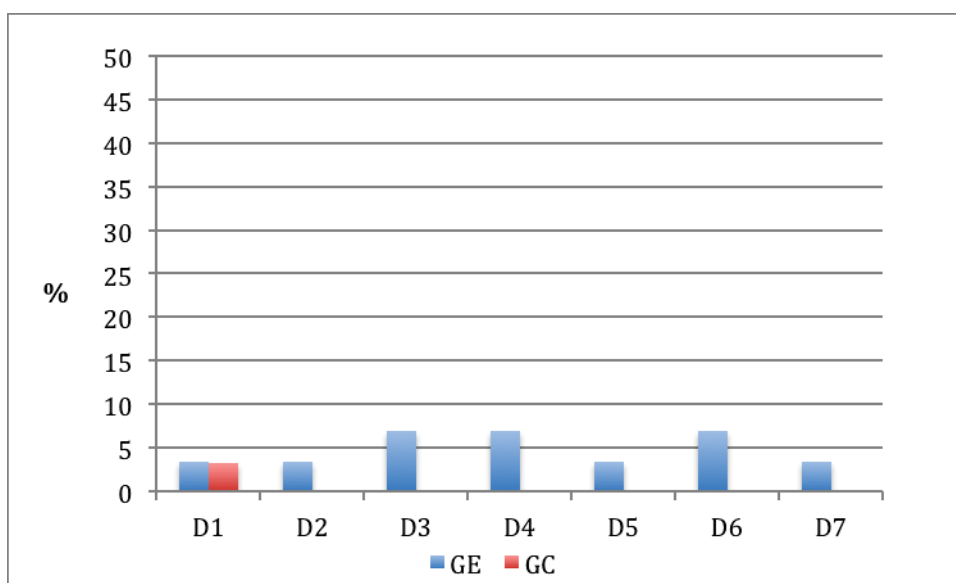


GRÁFICO 9 – FREQUENCIA DE CÓLICA ABDOMINAL NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE

NOTA: Teste exato de Fisher: número insuficiente de casos para análise
 FONTE: O autora (2014)

O Gráfico 10 ilustra a presença de náuseas e/ou vômitos do D1 ao D7. Os relatos se distribuíram de forma homogênea durante os dias de avaliação tanto para o grupo de estudo como para o grupo controle.

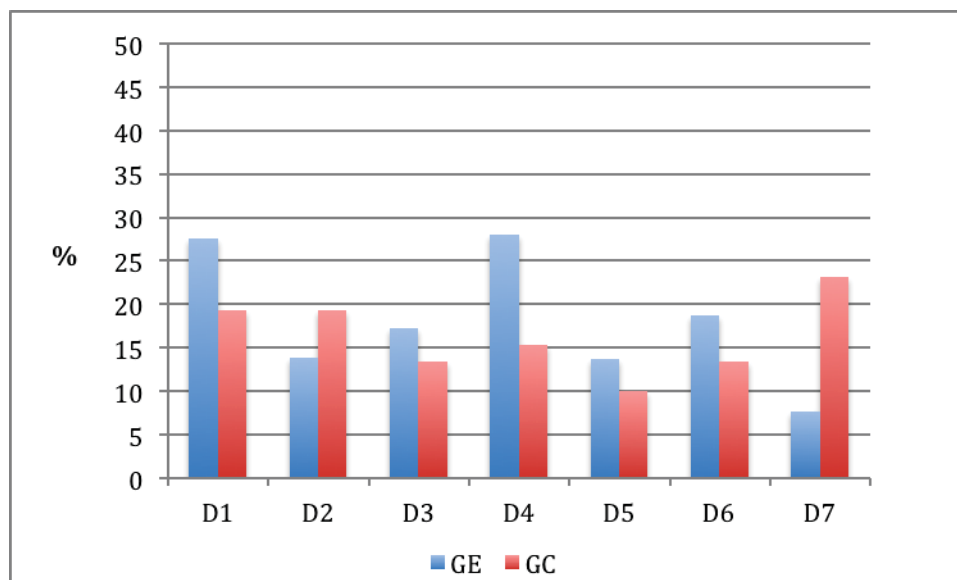


GRÁFICO 10 – FREQUENCIA DE NÁUSEAS E/OU VÔMITOS NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE

NOTA: p = 0,25; D2: p = 0,46; D3:p = 0,86; D4: p = 0,86; D5: p = 0,64; D6: p = 0,85; D7: p = 0,63

Diferenças observadas no Grupo Controle – entre D1 e D7: p = 0,05

Diferenças observadas no Grupo de Estudo: entre D1 e D7: p = 0,08

FONTE: O autora (2014)

O Gráfico 11 ilustra o registro de recusa de ingestão da dose diária ofertada de prebiótico ou maltodextrina, do D1 ao D7 no grupo de estudo e no grupo controle. Houve aceitação adequada do prébiotico (GE) e maltodextrina (GC). Os percentuais registrados abaixo se referem a recusa do grupo de estudo (FOS) no D6 de 1 criança e no grupo controle (Maltodextrina) foi encontrada resistência de aceitação por 3 crianças (D5), 2 crianças (D6) e 1 criança (D7).

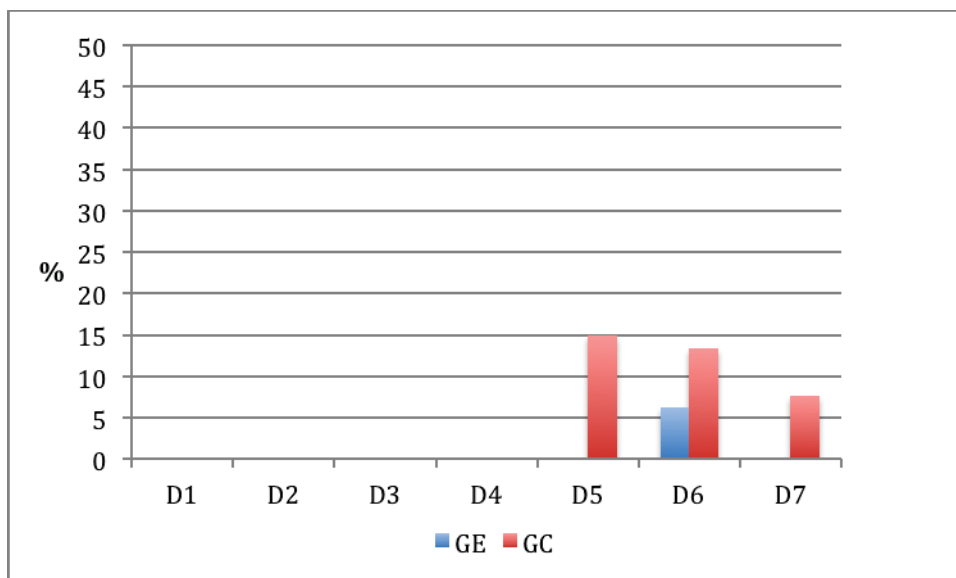


GRÁFICO 11 – REGISTRO DA RECUSA DA INTERVENÇÃO DO PREBIÓTICO (GE) E MALTODEXTRINA (GC) DE D1 A D7 NOS GRUPOS CONTROLE E DE ESTUDO

NOTA: Teste exato de Fisher: número insuficiente de casos para análise
 FONTE: O autora (2014)

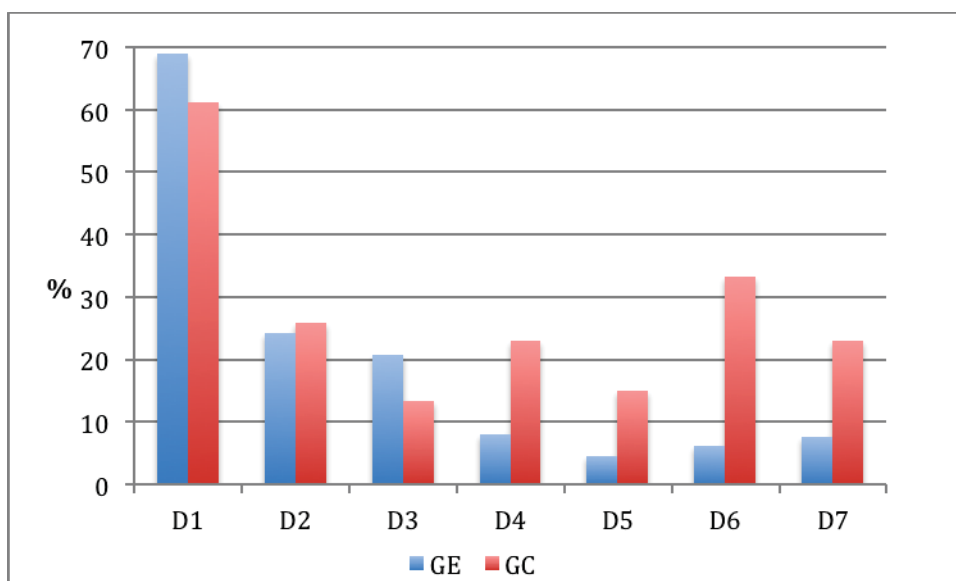


GRÁFICO 12 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE FEBRE DE D1 A D7 NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE

NOTA: p = 0,59; D2: p = 1,00; D3: p = 0,50; D4: p = 0,24; D5: p = 0,60; D6: p = 0,07; D7: p = 0,22

Diferenças observadas no Grupo de Estudo – entre D1 e D2: p < 0,001

Diferenças observadas no Grupo Controle - entre D1 e D2: p < 0,001

FONTE: O autora (2014)

O Gráfico 12 ilustra a distribuição de frequência de febre do D1 ao D7. Nos dois grupos observou-se diminuição significativa da frequência de febre entre D1 e D2 ($p < 0,001$). O percentual representado no gráfico refere-se ao número de crianças de cada grupo entre o D1 e D7 que apresentaram temperatura $\geq 37,8^\circ$, ou seja, febre. Avaliando os registros, é possível descrever

que a partir do D4 foi encontrado maior percentual de registro de febre no grupo controle

As medicações utilizadas foram semelhantes em ambos os grupos. O analgésico prescrito diariamente para uso, se necessário, em todos os pacientes e todos os dias foi o paracetamol. Os opióides utilizados foram morfina, codeína e tramadol. O antipirético foi a dipirona; os anti-inflamatórios foram a benzidamina e o cetoprofeno. Como antieméticos foram utilizadas a alizaprida e ondansetrona; como corticoterapia usou-se a hidrocortisona e a dexametasona. Dentre os esquemas de antibioticoterapia utilizados, a cefepima foi utilizada como antibiótico de primeira linha. Outros antimicrobianos utilizados foram: Vancomicina, Metronidazol, Sulfametoxazol/Trimetoprima, Tazobactam, Meropenem e Imipenem, seguindo protocolos institucionais de tratamento de neutropenia febril.

4.5 ANÁLISES APLICADAS AOS VALORES DE PCR NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE

A PCR foi a variável selecionada para avaliar o processo inflamatório, por se tratar de um marcador sensível a processos inflamatórios, no entanto foi possível observar que o PCR nesse grupo pode estar alterado por uma série de fatores clínicos, dentre eles a própria doença em atividade, que ocasiona aumento dos valores aferidos desse parâmetro adotado. Com isso, é possível observar nos dois grupos, GE e GC, grandes intervalos de confiança o que o torna um marcador de pouca significância estatística (Gráficos 13 e 14).

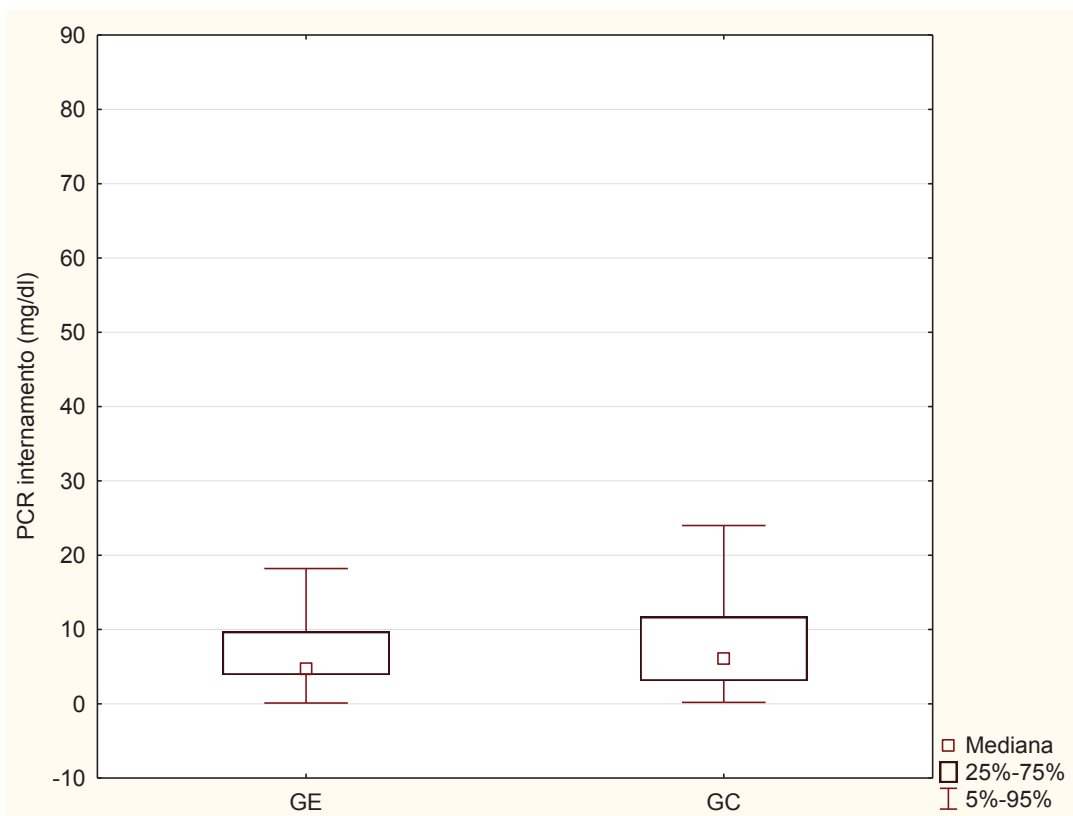


GRÁFICO 13 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE PCR NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE NO MOMENTO DO INTERNAMENTO
 FONTE: O autora (2014)

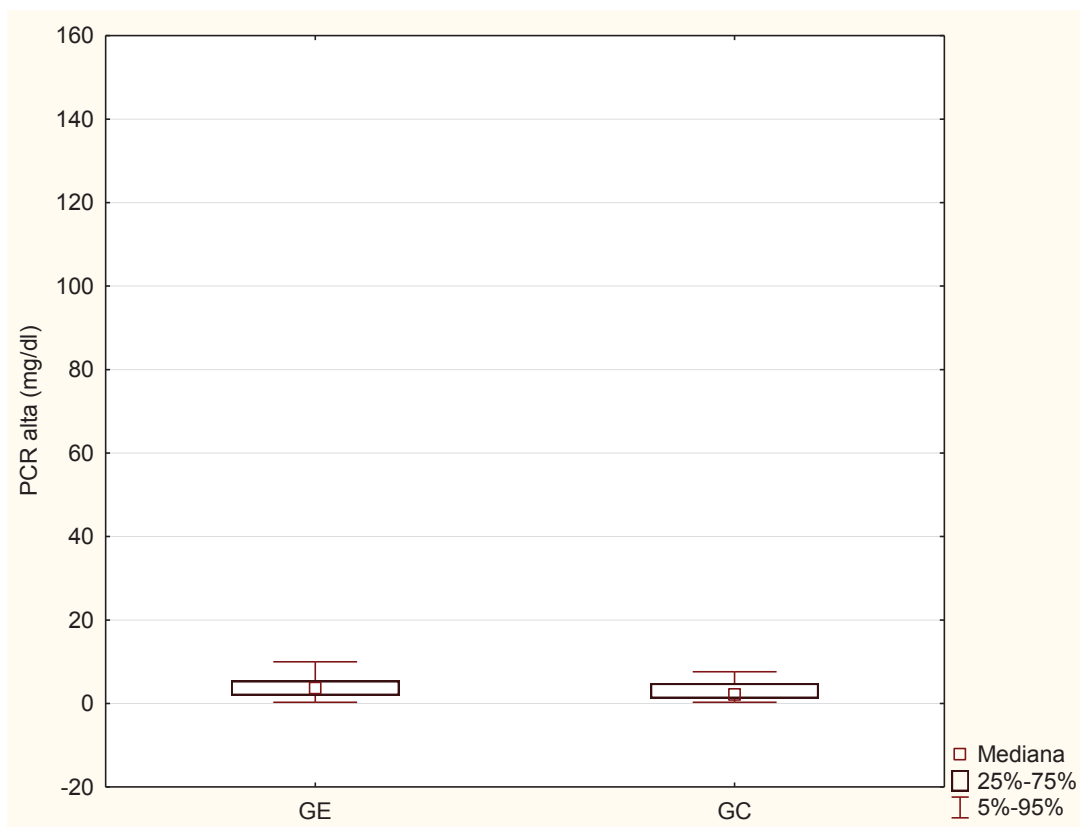


GRÁFICO 14 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE PCR NOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE NO MOMENTO DA ALTA
 FONTE: O autora (2014)

Considerando que no GE, no momento da alta, um paciente apresentou valor de PCR de 107mg/dl e no GC, no momento do internamento, um paciente apresentou PCR de 81,7mg/dl e um paciente na alta valor de PCR de 151mg/dl o que caracteriza valores bem distintos em relação aos demais pacientes, foi refeita a análise contemplando apenas os pacientes com PCR < 10mg/dl (Gráficos 15 e 16).

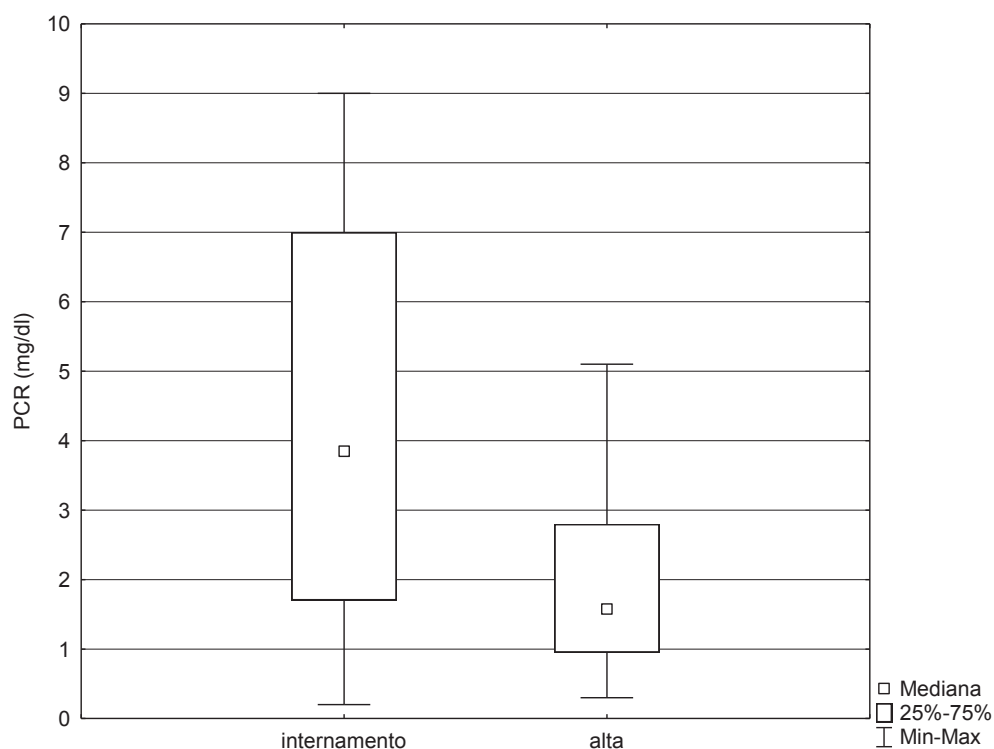


GRÁFICO 15 – VALORES DE PCR < 10mg/dl NO GRUPO CONTROLE NO INTERNAMENTO E NA ALTA

NOTA: $p = 0,003$

FONTE: O autora (2014)

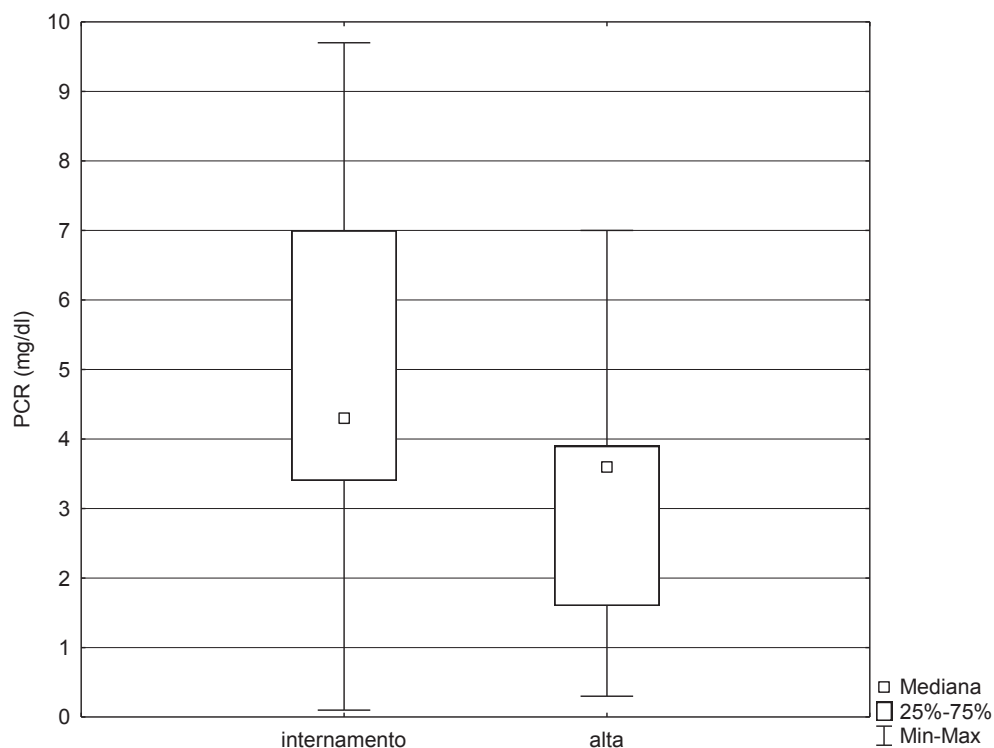


GRÁFICO 16 – VALORES DE PCR < 10mg/dl NO GRUPO ESTUDO NO INTERNAMENTO E NA ALTA

NOTA: $p = 0,02$

FONTE: O autora (2014)

Avaliando apenas os pacientes nos grupos que apresentavam valores de PCR < 10mg/dl, após exclusão dos pacientes que apresentavam valores muito distintos dos demais pacientes, foi possível encontrar uma redução dos valores de PCR estatisticamente significativa tanto no grupo controle ($p = 0,003$) assim como no grupo de estudo ($p = 0,02$).

5 DISCUSSÃO

5.1 CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS

5.1.1 Caracterização Demográfica dos Grupos

A amostra foi constituída por 60 crianças e adolescentes de 0 a 20 anos. Na literatura não foram encontrados estudos comparativos para a mesma faixa etária, sendo este o primeiro estudo, no Brasil que se tem conhecimento, que avaliou o uso de prebiótico em crianças e adolescentes oncológicas internadas por neutropenia febril. Burigo *et al.* (2007) avaliaram pacientes adultos de uma unidade de Transplante de Medula Óssea investigando o possível efeito bifidogênico do FOS[®] e constataram que esse prebiótico foi capaz de aumentar a quantidade de bifidobactérias e não promoveu a diminuição do pH fecal. Outro estudo também experimental, coordenado por Boehm *et al.* (2002), avaliou lactentes e estudou os possíveis efeitos da adição de prebióticos em fórmulas lácteas, constatando que essa associação estimulou o crescimento de bifidobactérias e lactobacilos, diminuiu o pH fecal e reduziu significativamente a presença de bactérias patogênicas ao longo do complexo intestinal.

O presente estudo registrou frequências semelhantes entre os grupos em relação à distribuição quanto ao sexo, sendo que no GE 55,2% eram meninos e 44,8% meninas e no GC 54,8% eram meninos e 45,2% meninas. As medianas de idade nos grupos foram de 11,7 anos no GE e 9,5 anos no GC. No Registro Hospitalar de Câncer do INCA (2008) que contemplou análise entre os anos de 1983 a 2005, do total de casos de câncer em crianças e adolescentes, 1.745 foram no sexo masculino (54,5%) e 1.454 no feminino (45,5%), mostrando prevalências similares às descritas nesse estudo.

5.1.2 Distribuição dos Pacientes em Relação aos Diagnósticos

Em relação à distribuição dos diagnósticos, os pacientes foram classificados por grupos segundo Classificação Internacional do Câncer na Infância (FRITZ *et al.*, 2000).

Dos 60 pacientes que participaram do estudo, 50% tinham diagnóstico de

leucemia. No grupo de estudo, 55,2% dos pacientes, tinham diagnóstico de leucemias, seguidos de tumores ósseos e sarcomas de partes moles (17,2%), tumores do sistema nervoso central (6,9%). No grupo controle 45,2% apresentaram diagnóstico de leucemias, seguidos de tumores ósseos, linfomas e tumores sistema nervoso simpático (12,9% cada um desses grupos).

Dos 436 casos de cânceres da infância registrados pelo RHC do Hospital Erasto Gaertner entre os anos de 2000 a 2004, as neoplasias mais frequentes foram leucemias (23,1%), linfomas (16,0%) e tumores do SNC (13,1%). Nos adolescentes, os carcinomas e outras neoplasias epiteliais malignas (22,0%), os linfomas (20,8%) e as leucemias (14,9%) foram as mais frequentes (LPCC, 2007). Segundo Parkin (1988), as leucemias são o tipo de câncer infantil mais comum em menores de 15 anos, correspondendo entre 25% e 35% de todos os tipos.

Segundo registro da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), que mantém um banco de dados de pacientes com câncer de abrangência estadual, na faixa etária pediátrica (0 a 18 anos), desde o ano de 2000 até junho de 2008, foram registrados 8.768 casos, correspondendo a 3,2% do total. Os tipos mais frequentes foram leucemias (25,7%), linfomas (16,3%) e tumores do SNC (12,8%) (FOSP, 2008).

Considerando informações dos RCBP, de São Paulo (1969-1978), Recife (1967-1979), Goiânia (1989-1994), Belém (1987-1991) e Fortaleza (1978-1980), as leucemias foram o tipo de câncer mais incidentes em praticamente todas as faixas etárias, tanto no sexo masculino como no feminino (MIRRA; LATORRE; VENEZIANO, 2004).

Apesar da literatura científica descrever que em média 25% dos cânceres na infância correspondem ao grupo das leucemias, nesse estudo, 50% dos casos tinham diagnóstico de leucemia, o que se explica pelo fato de o tratamento das leucemias ser mais intensivo e realizado com menores valores de leucócitos, com maior possibilidade de desenvolvimento de episódios de neutropenia febril. Han *et al.*, (2013) em um estudo com 50 crianças com câncer e neutropenia febril, também registraram a leucemia como a doença de base mais comum (70,2%).

5.1.3 Tratamento Quimioterápico

Todos os pacientes incluídos no estudo haviam sido submetidos a quimioterapia previamente ao internamento por neutropenia febril. As drogas quimioterápicas apresentam perfil de toxicidade, com grande variação de efeitos colaterais, que dependerão da dosagem e do tipo de droga utilizada. Dentre os efeitos colaterais, é possível observar a leucopenia, mielossupressão, fadiga, mal-estar, febre, anemia, náuseas, vômitos, constipação, diarreia, anorexia, mucosite, disgeusia, estomatite, dor abdominal, disfagia, colite, ulceração do cólon, inflamação anal, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, entre outros (BLOCH, 2005; IKEMORI *et al.*, 2005).

A droga quimioterápica utilizada com maior frequência nos dois grupos foi a citarabina, sendo 31% no grupo de estudo e 23% no grupo controle. Drogas quimioterápicas, como a citarabina, ciclofosfamida, metrotexato, entre outras podem provocar efeitos colaterais como náuseas, vômitos, estomatite, esofagite, diarreia, inflamação ou ulceração anal. No estudo de Han *et al.*, (2013) que avaliou crianças com câncer, com diagnóstico de neutropenia febril, 71,9% de todos os casos receberam quimioterapia incluindo citarabina em altas doses.

Com relação à duração do internamento no presente estudo, os dois grupos apresentaram resultados equivalentes, sendo a mediana de 6,0 dias, variando de 2,0 a 13,0 dias no grupo de estudo e mediana de 5,0 dias, variando de 2,0 a 16,0 dias no grupo controle. Esses dados estão de acordo com a literatura, segundo a qual não se espera que o uso de prebiótico pudesse reduzir o tempo de internamento em pacientes hospitalizados (BURIGO *et al.*, 2007).

5.1.4 Exames Laboratoriais

Os exames leucometria e contagem de fagócitos (neutrófilos e monócitos), analisados nos dois grupos no momento do internamento e por ocasião da alta hospitalar, mostraram recuperação hematológica, com valores maiores diferentes estatisticamente dos iniciais, resultados esses que atendiam aos critérios de alta para os pacientes estudados.

Os valores de albumina não apresentaram variação significativa em nenhum dos dois grupos, comparando o momento do internamento e a alta hospitalar. Ao contrário da literatura descrita por Shils, (2003), onde níveis de

albumina diminuem de concentração durante uma resposta de fase aguda, os valores encontrados nos dois grupos estavam dentro do limite da normalidade no momento do internamento, e não sofreram alterações com relevância estatística quando avaliados no momento da alta hospitalar; esta observação se refere tanto ao grupo controle como ao grupo de estudo. No entanto, é importante considerar que as medianas de dias de internamento foram de 6 e 5 dias no GE e GC respectivamente, o que pode justificar a inalteração desses valores visto que o tempo de meia vida da albumina é de 15 a 20 dias. No estudo de Burigo (2007), pesquisando a ação do prebiótico na resposta das proteínas de fase aguda negativas (albumina e pré-albumina) e proteína de fase aguda positiva (proteína c-reativa) em pacientes com neoplasias hematológicas, submetidos a quimioterapia, foi observada redução nas concentrações séricas de proteínas de fase aguda negativas comprovando um intenso catabolismo proteico; no entanto, a pesquisa avaliou os pacientes por um período de 15 dias, período esse maior do que o verificado no presente estudo.

Quanto à PCR, houve variação dos valores quando considerados os momentos do internamento e da alta hospitalar. Porém, não houve diferença estatística quando comparados o GE e GC. Foi selecionada a proteína C-reativa (PCR) para avaliar a resposta ao processo inflamatório por ser uma proteína de fase aguda que participa da resposta aguda inata, com reação rápida ao dano tecidual que integra: a eliminação de microrganismos, o controle do tecido posteriormente danificado, a limpeza dos fragmentos e a iniciação do processo de reparo. Em seguida, ocorrem as alterações nas concentrações de muitas proteínas plasmáticas, como a produção aumentada da PCR pelo fígado, que irá agriar as membranas de certos microrganismos contendo fosforilcolina e, desta forma, ativar a cascata com aproximadamente 25 proteínas plasmáticas e fragmentos proteicos que são importantes na defesa do hospedeiro (SHILS, 2003; CUKIER; MAGNONI; ALVAREZ, 2005). Além disso, a ligação do PCR com os tecidos necróticos do hospedeiro pode proteger contra as respostas autoimunes, pela promoção de remoção rápida das próprias moléculas da circulação (SHILS, 2003).

Lopez e Lopez (2008) descreveram a utilidade da PCR como marcador significativo para diferenciar os pacientes com neutropenia febril daqueles com neutropenia febril associada a foco infeccioso definido, sendo que nestes, os níveis de PCR foram significativamente mais elevados.

No presente estudo, dos 60 pacientes avaliados no momento da admissão, 44 possuíam valores de PCR elevados, valores esses esperados visto que os pacientes apresentavam processo inflamatório no momento do internamento. Considerando o total de pacientes estudados, 23,3% dos pacientes tiveram aumento do valor de PCR. Ainda, 10% dos pacientes mantiveram os valores normais de PCR durante o período de internação e, conforme esperado, 66,6% dos pacientes apresentaram redução dos valores de PCR, diminuição essa provavelmente relacionada à resolução do processo inflamatório em resposta ao tratamento medicamentoso instituído, conforme citam, de forma análoga, Avabratha *et al.* (2009).

Burigo *et al.* (2007), em estudo randomizado duplo-cego, com pacientes oncológicos adultos do Serviço de Transplante de Medula Óssea, registraram que os níveis séricos de proteína C-reativa foram superiores no grupo controle, o que indica a ocorrência de processos inflamatórios e maior demanda metabólica neste grupo, sugerindo que a quantidade de bifidobactérias estimuladas pela oferta de prebiótico pode ter favorecido a redução da atividade inflamatória no grupo intervenção.

Quanto a hemocultura, em 16,6% houve positividade considerando os dois grupos, sendo que no grupo de estudo foram registrados 2 casos (6,9%) e no grupo controle, 8 casos (25,8%). Pasqualotto (2004) relatou que a positividade das hemoculturas está em torno de 30% nos pacientes neutropênicos com febre.

5.1.5 Estado Nutricional

Em relação ao estado nutricional dos pacientes participantes do estudo, no momento do internamento, considerando a faixa etária entre 0 a < 5 anos, de acordo com os parâmetros da OMS (IMC, P/E, P/I e E/I), mais de 73% dos pacientes estavam dentro dos padrões de normalidade. Dentre os três parâmetros da OMS para a faixa etária entre 5 e \leq 10 anos, dois (P/I e E/I) identificaram mais de 69% de pacientes como eutróficos, porém de acordo com o IMC, o percentual reduziu para 46%. Quanto aos pacientes com idade superior a 10 anos, mais de 84% apresentaram estado nutricional adequado segundo os parâmetros da OMS para a faixa etária (E/I e IMC). Apenas 6,7% dos pacientes estavam com estado nutricional abaixo dos padrões da normalidade.

A desnutrição energético proteica ocorre com maior frequência em crianças com tumores sólidos em estádios avançados, quando comparadas às crianças com doença localizada ou com leucemia. O maior risco para desnutrição, ao diagnóstico ou durante o tratamento, está associado aos tumores gastrintestinais e à terapia muito agressiva. A frequência da desnutrição entre as crianças com leucemia varia bastante entre os países. Alguns autores referem que ela não é frequente, refletindo um curto espaço de tempo entre o início doença e o seu diagnóstico. Porém, nos países em desenvolvimento tem sido diagnosticada desnutrição em 8 a 32% dos pacientes com neoplasias (RICKARD *et al.*, 1986).

Avaliar e acompanhar a evolução do estado nutricional de pacientes pediátricos com câncer é parte fundamental do tratamento, devido às alterações relacionadas à doença e à terapia antineoplásica. Intervenções nutricionais precoces, considerando o impacto do diagnóstico e dos tratamentos associados sobre esta população objetivam redução dos índices de risco nutricional e desnutrição, e deste modo, melhoram a resposta ao tratamento antineoplásico, além de contribuir para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Garófolo *et al.* (2005) descreveram que dentre os pacientes com tumores sólidos os com diagnóstico de tumores do sistema nervoso central foram os que apresentaram maior percentual de desnutrição (27%).

5.2 HÁBITO INTESTINAL

Em relação ao hábito intestinal, 68% do grupo de estudo e 70% do grupo controle apresentaram hábito intestinal normal. Quanto à presença de diarreia, registrou-se 8,0% do grupo de estudo e 9,2% no grupo controle. Os episódios de diarreia podem ter como causas: drogas quimioterápicas utilizadas previamente como citarabina, carboplatina, ciclofosfamida, cisplatina, entre outras. Além de lesões na mucosa intestinal como mucosite, também são citados o consumo alimentar de alimentos ricos em açúcares, a alteração da flora intestinal e focos infecciosos. Segundo Satz *et al.* (2000), a diarreia pode surgir tanto por mucosite intestinal como por efeito colinérgico do irinotecan. Esta medicação não foi utilizada na série de pacientes do presente estudo.

Quanto à constipação intestinal, constataram-se 15,2% de episódios no grupo de estudo e 13,5% no grupo controle. A constipação intestinal pode se dar por disfunção do sistema nervoso autônomo causada pelo uso da vincristina, manifestando-se como cólica abdominal, constipação e em casos extremos, íleo paralítico e também por outros diversos fatores, dentre eles o uso de opióide, medicamento utilizado para controle da dor. Essas drogas podem causar um prejuízo na motilidade intestinal e proporcionar a constipação intestinal. No entanto, acredita-se que o FOS® promove uma proliferação das bactérias benéficas no tubo intestinal e conseqüentemente pode apresentar melhora na função intestinal, prevenindo a constipação. (MITCHELL, 1992).

O uso de opióide, prescrição comum no grupo estudado, está associado ao significativo alívio da dor, sintoma esse, presente na maioria dos pacientes estudados. A disfunção intestinal (constipação) é um dos principais efeitos colaterais do uso de opióides. Sua ação decorre do bloqueio no peristaltismo propulsivo do trato gastrointestinal, inibição da secreção de fluídos e íons, aumento da reabsorção intestinal de fluídos, aumento do tônus dos esfíncteres intestinais e danos ao reflexo da defecação (FERREIRA, 2007). No entanto, apesar do uso frequente de opióide, não foi identificada variação significativa quanto à presença de constipação intestinal nos dois grupos estudados.

Quando avaliada a relação dos quadros de constipação intestinal e o uso ou não de opióide, é possível relatar que no GC a maioria dos pacientes, 7 de um total de 8 pacientes com constipação, estavam fazendo uso de algum tipo de opióide, e no GE, 4 pacientes de um total de 8 que apresentaram constipação, não estavam fazendo uso de opióide, no entanto estavam recebendo prebiótico. A literatura sugere que o prebiótico pode auxiliar no controle e regulação da função intestinal (AGOSTINI *et al.*, 2004; BLOCH, 2005). Todavia, no presente estudo não foi possível constatar melhor controle da função intestinal no grupo que recebeu o FOS®, ou seja o consumo da fibra não reduziu os episódios de constipação intestinal.

Registrou-se maior incidência de *flatus* no grupo que recebeu prebiótico: 15% do GE e 5,9% do GC, apresentaram flatulência, evento esse comum em pacientes que fazem uso de prebiótico. A flatulência é um sintoma previsto nesse grupo devido à fermentação do *frutooligossacarídeo* ser realizada por bactérias anaeróbicas do cólon, levando à produção de ácido láctico, ácidos graxos de cadeia curta e gases (CARABIN; FLAMM, 1999; CHIERICI *et al.*,

2003). O estudo também apontou maior ocorrência de dor relacionada ao TGI no GE, que possivelmente está relacionada a quadros de cólicas abdominais presentes em maior frequência no GE (4,9%) que no GC (0,5%), decorrente do aumento da produção de gases no cólon.

5.3 FEBRE

De acordo com os resultados, observou-se redução significativa dos episódios de febre nos dois grupos. Esta redução provavelmente esteja relacionada à intervenção medicamentosa com antibioticoterapia, conforme esperado. Segundo Hughes (2002), os focos infecciosos mais frequentes detectados nos pacientes neutropênicos febris incluem o TGI (boca e tubo digestivo), vias aéreas superiores e inferiores, a pele e o tecido celular subcutâneo. A comunidade científica descreve que o tratamento empírico inicial deve incluir um antibiótico de amplo espectro, sendo a cefepima utilizada com bons resultados (KUTLUK; FONG *et al.*, 1997; ENGERVALL *et al.*, 1999; VISCOLI; CASTAGNOLA, 2003; KURNE; AKYÜZ, 2004; MULLER; GARAMI; CONSTANTIN, 2005; LOPEZ; LOPEZ, 2008). No grupo estudado, todos os pacientes receberam cefepima, sendo este o antibiótico de escolha inicial nos serviços onde o ensaio foi aplicado, corroborando desta maneira o relato de Dafna *et al.* (2007) que a descrevem como um dos antibióticos mais utilizados na prática clínica em neutropenia febril.

A partir do D4, observou-se aumento dos episódios de febre, com maior prevalência no grupo controle. No entanto, não foi possível identificar e/ou relacionar o que possa ter ocasionado esses episódios; também não foi possível identificar diferenças estatísticas que possam sugerir que a oferta do FOS[®] tenha prevenido a recorrência dos episódios de hipertermia no GE.

Em um estudo com crianças neutropênicas portadoras de doenças hematológicas/oncológicas, que foram internadas com bacteremia por *Streptococcus viridans* (VSB), verificou-se que o nível de proteína C-reativa estava significativamente aumentado ($p < 0,001$), com fraca correlação positiva com a duração da febre ($r = 0,362$, $p = 0,007$) (HAN *et al.*, 2013).

5.4 TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA

De acordo com os parâmetros clínicos: controle de temperatura, alteração de prescrição de antibioticoterapia e sintomas gastrointestinais, não foi constatada translocação bacteriana nos pacientes estudados. Por razões econômicas, não foram avaliados outros parâmetros laboratoriais como a Procalcitonina (PCT), Interleucina-6 e coprocultura para confirmar o diagnóstico.

Para Roberfroid *et al.* (2010), produtos que causam modificação seletiva na composição da microbiota intestinal, favorecem a normobiose, induzindo a efeitos fisiológicos benéficos no cólon e também nos compartimentos extra-intestinais, contribuindo para reduzir o risco de disbiose intestinal que está associado a presença de patologias sistêmicas.

Tzounis *et al.* (2011) em seu estudo ofertaram flavonóides de cacau para dois grupos, sendo que o grupo controle recebeu baixas concentrações e o grupo de estudo recebeu alta concentração. O objetivo foi avaliar o potencial prebiótico de flavonóides de cacau em humanos saudáveis durante 4 semanas, através da análise de amostra de fezes e de exames de sangue. No grupo de estudo houve aumento significativo da contagem de *bifidobactérias* e *lactobacilos* e diminuiu significativamente a contagem de *clostridium* nas fezes, além disso, houve redução significativa das concentrações de proteína C-reativa o que sugere os potenciais benefícios prebióticos de alimentos ricos em flavanóides.

Certamente mais ensaios clínicos são necessários para consolidar as vantagens ou desvantagens do uso de prebióticos como moduladores de doenças, da resposta imunológica e da função intestinal.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo permite estabelecer as seguintes considerações:

- a) O uso de prebióticos em crianças com neutropenia febril, submetidas ao tratamento oncológico quimioterápico, não proporcionou melhores resultados quando comparado com um grupo placebo.
- b) Não houve diferença na frequência de translocação bacteriana, avaliada por indicadores clínicos, não foi verificado piora do quadro infeccioso compatível com translocação bacteriana.
- c) As concentrações de PCR, nos grupos controle e de estudo, durante internamento por neutropenia febril, apresentaram diferenças significativas quando considerados os valores da internação e os da alta; quando comparados os valores entre os grupos, não foi possível constatar diferença.
- d) Observou-se maior incidência de flatulência no grupo que recebeu o prebiótico, sintoma esse já esperado quando ofertado esse tipo de fibra. Registrou-se maior tendência a quadros de constipação intestinal no GE. No entanto, a função intestinal (FI) dos pacientes que receberam prebióticos não diferenciou significativamente da função intestinal dos do grupo controle.
- e) Quanto ao tempo de internamento, não houve diferenças significativas entre os grupos estudados, o que corrobora a impressão de não indução da translocação bacteriana, pós uso de prebiótico, nessa população imunodeprimida.
- f) Quanto ao estado nutricional, nos três grupos classificados conforme faixa etária, a maioria dos pacientes encontravam-se com os parâmetros de avaliação nutricional avaliados dentro dos valores de normalidade.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados apresentados nessa pesquisa, a prática dietoterápica com oferta de prébióticos em crianças e adolescentes com câncer internados por neutropenia febril é questionável já que o uso de FOS® nesse grupo estudado não resultou em efeitos benéficos, além de ter ocasionado aumento de flatulência nos pacientes que receberam esse tipo de fibra, com maior incidência de desconforto abdominal.

Com isso, neste momento não se indica a uso de frutooligossacarídeo para pacientes pediátricos com diagnóstico de câncer pós-quimioterapia com quadro de neutropenia febril

No entanto, sugere-se que mais estudos contemplando esse perfil de pacientes devam ser realizados, incluindo-se a análise de indicadores diretos, como a avaliação do crescimento de bifidobactérias do tubo intestinal, para conclusões mais precisas.

REFERÊNCIAS

AGOSTONI, C.; AXELSSON, I.; BRAEGGER, C. *et al.* Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. **J Pediatr Gastro-enterol Nutr**, v.38, p.365–374, 2004.

ANAND, I.S.; LATINI, R.; FLOREA, V.G.; KUSKOWSKI, M.A.; RECTOR, T.; MASSON, S. *et al.* C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. **Circulation**, v.112, p.1428-34, 2005.

AVABRATHA, K.S.; RAU, A.T.; VENKATARAVANAMMA, P.; RAU, A. Significance of C-reactive protein during febrile neutropenia in pediatric malignancies. **Indian Pediatr**, v.46, p.797-9, 2009.

BERRINO, F.; GATTA, G.; SANT, M.; CAPOCACCIA, R. The EURO CARE study of survival of cancer patients in Europe: aims, current status, strengths and weaknesses. **Eur J Cancer**, v.37, p.673-7, 2001.

BLEYER, W.A. The U.S. pediatric cancer clinical trials programmes: International implications and the way forward. **Eur J Cancer**, v.33, p.1439-1447, 2005.

BLOCH, A.S. Nutrition management of the cancer patient. **Rockville**, Maryland, 1990.

BOEHM, G. *et al.* Probiotic carbohydrates in human Milk and formulas. **Acta Pediatr**, v.94, p.18-21, 2005.

BOEHM, G.; LIDESTRI, M.; CASETTA, P. *et al.* Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, v.86, p.178-181, 2002.

BOEHM, G.; STAHL, B. Oligosaccharides from milk. **J Nutr**, v.137, p.847– 849, 2007.

BRAGA, P.E. **Câncer na infância: tendências e análise de sobrevivência em Goiânia (1989-1996)**. Dissertação - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

BRAGA, P.E.; LATORRE, M.R.D.; CURADO, M.P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevivência em Goiânia (Brasil) e outros países. **Cad Saúde Pública**, v.18, p.33-44, 2002.

BRESLOW, N.E.; LANGHOL, B. Childhood cancer incidence: Geographical and temporal variations. **Inter J Cancer**, v.32, p.703-716, 1983.

BROWN, B.W; BRAUNER, C.; MINNOTTE, M.C. Noncancer deaths in white adult cancer patients. **J Natl Cancer Inst**, v.85, p.979-87, 1993.

BÚRIGO, T.; FAGUNDES, R.L.M.; TRINDADE, E.B.S.M. *et al.* Ação do prebiótico sobre as proteínas de fase aguda de pacientes com neoplasia hematológica. **Rev Bra Hemato**, v.29, p.130-135, 2007.

BÚRIGO, T.; FAGUNDES, R.L.M.; TRINDADE, E.B.S.M. *et al.* Efeito bifidogênico do frutooligossacarídeo na microbiota intestinal de pacientes com neoplasia hematológica. **Rev Nutr**, vol.20, p.491-497, 2007.

CARABIN, I.G.; FLAMM, W.G. Evaluation of safety of inulin and oligofructose as dietary fiber. **Reg Toxicol Pharmacol**, New York, v.30, p.268-282, 1999.

CHARLES, L.F. *et al.* **Drug Information Handbook**. 15th Edition. Copyright. Canadá, 2007.

CHEN, C.C.; WALKER, W.A. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states. **Adv Pediatr**. v.52, p.77-113, 2005.

CHIERICI, R.; FANARO, S.; SACCONANDI, D. *et al.* Advances in the modulation of the microbial ecology of the gut in early infancy. **Acta Paediatr Suppl**, v.441, p.56-63, 2003.

CHU, E.; DE VITA, V.T.JR. **Cancer Chemoterapy – Drug Manual**. Canadá, 2007.

COEBERGH, J.W.; CAPOCACCIA, R.; GATTA, G.; MAGNANI, C.; STILLER, C.A. Childhood cancer survival in Europe, 1978-1992: the EURO CARE Study. **Eur J Cancer**, v.37, p671-2, 2001.

COPPA, G. V.; BRUNI, S.; MORELLI, L.; SOLDI, S.; GABRIELLI, O. The first probiotic in humans: human milk oligosaccharides. **J Clin Gastroenterol**, v.38, p.80-3, 2004.

CUKIER, C.; MAGNONI, D.; ALVAREZ, T. **Nutrição Baseada na Fisiologia dos Órgãos e Sistemas**. Sarvier, 1^a Edição. São Paulo, 2005.

CUPPARI, L. **Guia de Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto**. 1^a Ed. São Paulo: Manole, p.216. 2002.

DAFNA, Y., *et al.* Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infectious Dis**, v.7, p.338-348, 2007.

DALY, J.M.; HOFFMAN, K.; LIEBERMAN, M.; LEON, P.; REDMOND, H.P.; SHOU, J. *et al.* Nutritional support in the cancer patient. **JPEN**, v.14, p.244-8, 1990.

Delbecque-Boussard, L.; Gottrand, F.; Ategbro, S. *et al.* Nutritional status of children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study. **Am J Clin Nutr**, v.65, p.95-100, 1997.

DOUGLAS, L.C.; SANDERS, M.E. Probiotics and Prebiotics in Dietetics Practice. **J American Dietetic Association**, v.108, p.510-521, 2008.

ENGERVALL, P.; GRANSTRÖM, M.; ANDERSSON, B.; BJÖRKHOLM, M. Monitoring of endotoxin, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations in neutropenic patients with fever. **Eur J Haematol**, v.54, p.226-34, 1995.

ENGERVALL, P.; KALIN, M.; DORNBUSCH, K.; BJÖRKHOLM, M. Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenia: a randomized, single-center phase II trial. **J Chemother**, v.11, p.278-86, 1999.

FELTRIN, C.; MORAIS, M.B.; SPERIDIÃO, P.G.L.; FAGUNDES, U.N. Índices Antropométricos mais Utilizados na Avaliação do Estado Nutricional na Infância. **The Electronic Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases**, 2003.

FERREIRA, K.A.S.L. Controle da constipação relacionada ao uso de opióides. **Dor é coisa séria**, v.3, 2007.

FOGLAR, C.; LINDSEY, R.W. C-reactive protein in orthopedics. **Orthopedics**, v.21, p.687-91, 1998.

FONG, D.A.; FORREST, A.; RAMPHAL, R.; PALADINO, J.A. Cost-effectiveness of monotherapy and combination regimens for febrile neutropenic patients. **Bristol-Myers Squibb Company Scientific Sessions**. 37th ICAAC, Toronto, 1997.

FOOKS, L.J.; GIBSON, G.R. Probiotics as modulators of the gut flora. **Br J Nutr**, v.88, p.39-49, 2002.

FRANCO, E. Epidemiology in the study of cancer In: Encyclopedia of Cancer . **J. Bertino**, p. 621-641, New York: Academic Press, 1997.

FRITZ, A.; PERCY, C.; JACK, A. *et al.* **International Classification of Diseases for Oncology**. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2000.

Fundação Oncocentro de São Paulo; 2008 [citado em 2008 Out 17].

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **N Engl J Med**, v.340, p.448-54, 1999.

GARÓFOLO, A.; CARAN, E.M.; SILVA, N.S.; LOPEZ, F.A. Prevalência de Desnutrição em Crianças com Tumores Sólidos. **Rev Nutr**, v.18, p.194-00, 2005.

GASTINEAU, D.A.; HOAGLAND, H.C. Hematologic effects of chemotherapy. **Semin Oncol**, v.19, p.478-91, 1992.

GATTA, G.; CAPOCACCIA, R.; COLEMAN, M.P.; RIES, G.L.A.; BERRINO, F. Childhood cancer survival in Europe and in United States. **Cancer**, v.95, p.1767-72, 2002.

GUEDES, R.R.; KIELING, C.O.; MATTE, U.S.; VIEIRA, S.M.G. Peritonite Bacteriana Espontânea: Novas Perspectivas. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v.56, p.260-267, 2012.

HALLAHAN, A.R.; SHAW, P.J.; ROWELL, G.; O'CONNELL, A.; SCHELL, D.; GILLIS, J. Improved outcome of children with malignance admitted to a pediatric intensive care unit. **Crit Care Med**, v.28, p.3718-21, 2000.

HÄMÄLÄINEN, S. Severe Sepsis in Neutropenic Haematological Patients. **Kuopio University Publications D Medical Sciences**, v.472, p.99, 2009.

HAN, S.B.; BAE, E.Y.; LEE, J.W.; LEE, D.G.; CHUNG, N.G.; JEONG, D.C.; CHO, B.; KANG, J.H.; KIM, H.K. Clinical characteristics and antibiotic susceptibility of viridans streptococcal bacteremia in children with febrile neutropenia. **Infection**, v.41, p.917-24, 2013.

HARTEMINK, R.; VANLAERE, K.M.J.; ROMBOOTS, F.M. Growth of enterobacteria on fructo-oligosaccharides. **Journal of Applied Microbiology**, Wageningnen, v.383, p.367-374, 1997.

HONGYU, X.; MICHAEL, B.; SAWYER, M.D.;^[L]^[SEP]PAUL, E.; WISCHMEYER, M. D.; VICKIE, E.; BARACOS, P. Nutrition Modulation of Gastrointestinal Toxicity Related to Cancer Chemotherapy: From Preclinical Findings to Clinical Strategy. **JPEN**, v.35, p.74-90, 2011.

HUGHES, W.T.; ARMSTRONG, D.; BODEY, G.P. *et al.* Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clin Infect Dis**, v.34, p.730-51, 2002.

IKEMORI, E.H.A. *et al.* **Nutrição em Oncologia**. 1ª ed. Copyright. São Paulo, 2003.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: Janeiro, 2008.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: Janeiro, 2014.

IRWIN, M.M. Enteral and Paraenteral nutrition support. **Semn Oncol Nurs**, v.2, p.44, 1986.

JEURINK, P.V.; VAN ESCH, B.C.; RIJNIERSE, A.; GARSSSEN, J.; KNIPPELS, L.M. Mechanisms underlying immune effects of dietary oligosaccharides. **Am J Clin Nutr**, v.98, p.572-7, Aug. 2013.

KAUR, N.; GUPTA, A.K. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. **J Biosci**, Bangalore, v.27, p.703-714, 2002.

KUTLUK, T.; KURNE, O.; AKYÜZ, C. *et al.* Cefepime Vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. **Pediatr Blood Cancer**, v.42, p.284-6, 2004.

LEVI, F.; LA VECCHIA, C.; NEGRI, E.; LUCCHINI, F. Childhood cancer mortality in Europe, 1955-1995. **Eur J Cancer**, v.37, p.785-809, 2001.

LI, J.; THOMPSON, T.D.; MILLER, J.W.; POLLACK, L.A.; STEWART, S.L. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. **Pediatrics**, v.121, p.1470-7, 2008.

Liga Paranaense de Combate ao Câncer. Relatório epidemiológico do **Registro Hospitalar de Câncer: 2000 a 2004** [CD-ROM]. Curitiba: Liga Paranaense de Combate ao Câncer, 2007.

LITTLE, J. Epidemiology of Childhood Cancer. **IARC Scientific Publications**, Lyon: International Agency for Research on Cancer, v.149, p.1-9, 1999.

LOCKE, G. R. 3rd; PEMBERTON, J. H.; PHILLIPS S. F. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. **Gastroenterology**, v. 119, p. 1761-6, 2000.

LOPEZ, P.; LOPEZ, E. Neutropenia Febril em Pediatria. **Associação Colombiana de Infectologia**, v.12, p. 10-14, 2008.

MACFARLANE, G.T.; STEED, H.; MACFARLANE, S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. **Journal of Applied Microbiology**, v.104, p.305-344, 2008.

MACKENZIE, I.; WOODHOUSE, J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: a comparison between patients with and without liver dysfunction. **Intensive Care Med**, v.32, p.1344-51, 2006.

MAGNANI, C.; GATTA, G.; CORAZZIARI, I.; KRAMAROVA, E.; PASTORE, G.; VISCOMI, S. et al. Childhood malignancies in the EURO CARE study: the database and the methods of survival analysis. **Eur J Cancer**, v.37, p.678-86, 2001.

MALKIN, D. Cancers of childhood. In: **Cancer: Principles and Practice of Oncology** (V. T. De Vita, S. Hellman Jr., & S. A. Rosenberg, ed.), New York: Lippincott Raven, 5th Ed., p.2083-2091, 1997.

MARTINS, C.; MOREIRA, S.M.; PIROSAN, S. R. **Interações Droga Nutriente**. 2ª Edição. Copyright. Curitiba, 2003.

MASCHMEYER, G.; OSTERMANN, H.; WENDT, S.; RICHTER, G. Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. **Ann Hematol**, v.82, p.105-17, 2003.

MENDES, A.V.A.; SAPOLNIK, R.; MENDONÇA, N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. **J Pediatr**, v.83, p.54-63, 2007.

MILLANI, E.; KONSTANTYNER, T.; TADDEI, J.A. Efeitos da utilização de prebióticos (oligossacarídeos) na saúde da criança. **Rev Paul Pediatr**, v.27, p.436-46, 2009.

Ministério da Saúde, Datasus. [homepage na Internet]. Brasília: **Ministério da Saúde**, Informações em saúde. Disponível em: <<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus>>. Acesso 20 jul 2008.

MIRRA, A.P.; LATORRE, M.R.D.O.; VENEZIANO, D.B. Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer da infância no município de São Paulo. **Registro de Câncer de São Paulo**, São Paulo, 2004.

MITCHELL, E.P. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. **Semin Oncol**, v.19, p.566-79, 1992.

MITSUDA, Y.; TAKESHIMA, Y.; MORI, T. *et al.* Utility of multiplex PCR in detecting the causative pathogens for pediatric febrile neutropenia. **Kobe J Med Sci**, v.17, p.32-7, 2011.

MORAIS, M.B.; JACOB, C.M.A. O papel dos probióticos e prebióticos na prática pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v.82, p. 47-52, 2006.

MORENO, V.J.M. Prebiotics in infant formulae. Could we modify the immune response? **AN Pediatric**, v.68, p. 286-294, 2008.

MORO, G.; MINOLI, I.; MOSCA, M. *et al.* Dosage- related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.34, p.291–295, 2002.

MULLER, J.; GARAMI, M.; CONSTANTIN, T. Meropenem in the treatment of febrile neutropenic children. **Pediatr Hemat/Oncol**, v.22, p.277-84, 2005.

National Center For Health Statistics (NCHS). Growth curves for children birth – 18 years. **Vital and Health Statistics Series**, Washington, v.165, p.78-1650. 1997.

PARKIN, D.M.; STILLER, C.A.; DRAPER, G.J.; BIEBER, C.A.; TERRACINI, B.; YOUNG, J.L. International incidence of childhood cancer. **International Agency for Research on Cancer**, Lyon, v.1, 1988.

PASQUALOTTO, A.C. Neutropenia Febril. **Resv Bras Oncologia Clínica**, v.1, p.9-21, 2004.

PEPYS, M.B.; HIRSCHFIELD, G.M. C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest**, v.111, p.1805-12, 2003.

PEREIRA, M.A.G.; CARDOSO, V.N.; SANTOS, T. M. **Influência da desnutrição energético-proteica no processo de translocação bacteriana em modelo experimental de obstrução intestinal em ratos**. Dissertação de Mestrado – UFMG, 2005.

PETRILLI, A.S.; CARNEIRO J.R.J.L.; CYPRIANO, M.; ANGEL, A.; TOLEDO, S. Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer na criança e no adulto. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.43, p.191-203, 1997.

PFAFFLIN, A.; SCHLEICHER, E. Inflammation markers in point-of-care testing

(POCT). **Anal Bioanal Chem**, v.393, p.1473-80, 2009.

RAYCOQUARD, I.; GHESQUIERE, H.; BACHELOT, T.; BORG, C.; BIRON, P.; SEBBAN, C. et al. Identification of patients at risk for early death after conventional chemotherapy in solid tumours and lymphomas. **Br J Cancer**, v.85, p.816-22, 2001.

Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, MS de 10 de outubro de 1996.

RIBEIRO, K.C.B.; DE CAMARGO, B.; TORLONI, H. **Registro hospitalar de câncer pediátrico 1988 &1994**. São Paulo: Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, 1999.

RICKARD, K.A.; GROSFELD, J.L.; COATES, T.D.; WEETMAN, R.; BAEHNER, R.L. Advances in nutrition care of children with neoplastic diseases: a review of treatment, research, and application. **Continuing Educ**, v.86, p.106-76, 1986.

RIES, L.A.G.; SMITH, M.A.; GURNEY, J.G.; TAMRA, T.; YOUNG, J. L.; BUNIN, G.R. **Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995**. Bethesda: National Cancer Institute, 1999.

ROBERFROID, M.; GIBSON, G.R.; HOYLES, L. *et al.* Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **Br J Nutr.**, v.104, p.1-63, 2010.

SATZ, L.B. *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med**, v.343, p.905-14, 2000.

SAWADA, T.; SUGIMOTO, T.; KAWAKATSU, H.; MATSUMURA, T.; MATSUDA, Y. Mass screening for neuroblastoma in Japan. **Pediatr Hematol Oncol.**, v.8, p.93-109, 1991.

SHILS, M.E. **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**. 9 ed. São Paulo: Manole, 2003.

SHINE, B.; DE BEER, F.C.; PEPYS, M.B. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. **Clin Chim Acta**, v.117, p.13-23, 1981.

SOUBE, W.W. Nutritional support. In: DE VITA, V.T.JR.; HELLMAN, S.; ROSEMBERG, A.S. **Cancer principles and practice of oncology**. 5th ed. Philadelphia: JB. Lippincott, p.3012-32, 1998.

STEINBERG, S.M. Bacterial translocation: what it is and what it is not. **Am J Surg**, v.186, p.301-305, 2003.

SZALAI, A.J. The biological functions of C-reactive protein. **Vascul Pharmacol**, v.39, p.105-7, 2002.

TURNBAUGH, P.J.; LEY, R.E.; HAMADY, M.; FRASER-LIGGETT, C.M.;

KNIGHT, R.; GORDON, J.I. The human microbiome project. **Nature**, v.449, p. 804–810, 2007.

UDERZO, C.; ROVELLI, A.; BONOMI, M. *et al.* Nutritional status in untreated children with acute leukemia as compared with children without malignancy. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.23, p.34-37, 1996.

VIGUSHIN, D.M.; PEPYS, M.B.; HAWKINS, P.N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. **J Clin Invest**, v.91, p.1351-7, 1993.

VISCOLI, C.; CASTAGNOLA, E. Prophylaxis and empirical therapy for infection in cancer patients. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; p. 3442-62, 2003.

WOLF, B.W. *et al.* Dietary supplementation with fructooligosaccharides increase survival time in a hamster model of *Clostridium difficile*-Colitis. **Bioscience Microflora, Columbus**, v.16, p.59-64, 1997.

WOODS, W.G.; TUCHMAN, M.; BERNSTEIN, M.; LEMIEUX, B. A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. **Lancet**, v.348, p.1682-7, 1996.

World Health Organization (WHO). **Infants and Children. In: Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: WHO, n. 854, 1995.

TZOUNIS, X.; RODRIGUEZ-MATEOS, A.; VULEVIC, J.; GIBSON, G.R.; KWIK-URIBE, C.; SPENCER, J.P. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study^{1–3}. **Am J Clin Nutr**, v.93, p. 62-72, 2011.

XUE, H.; SAWYER, M.B.; WISCHMEYER, P.E.; BARACOS, V.E. Nutrition modulation of gastrointestinal toxicity related to cancer chemotherapy: from preclinical findings to clinical strategy. **JPEN**, v.35, p.74-90, 2011.

ZENHOM, M.; HYDER, A.; DE VRESE, M. *et al.* Prebiotic oligosaccharides reduce proinflammatory cytokines in intestinal Caco-2 cells via activation of PPAR γ and peptidoglycan recognition protein 3. **J Nutr**, v.141, p.971-7, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – TERMO DE COMPROMETIMENTO DO COLABORADOR

Eu Danielle Cristina Lindbeck na condição de enfermeira desta do Hospital Erasto Gaertner, lotado(a) no Serviço de Oncopediatria desta instituição, declaro aceitar em participar do Ensaio Clínico denominado: AÇÃO DO PREBIÓTICO EM CRIANÇAS ONCOLÓGICAS INTERNADAS POR NEUTROPÊNIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA, comprometendo-me em colaborar para a efetiva aplicação do estudo, definindo inicialmente o produto nutricional ofertado ao primeiro paciente da amostra por meio de sorteio, assim como irei distribuir 1 vez ao dia o produto que será utilizado (placebo ou FOS®) e contribuir efetivamente para administração e consumo do produto, assim como garanto sigilo absoluto das fichas que me forem entregues para identificação dos dois (2) grupos, guardando-as de maneira segura e revelando os dados ao final do estudo. Tenho conhecimento de que não há qualquer compensação financeira relacionada a minha participação.

Curitiba- PR, 26 de junho de 2009.

Danielle C Lindbeck

COLABORADOR

Flávia Martignago
Especialista Nutrição Oncológica
CRN 2461

PESQUISADORA

FLAVIA MARTIGNAGO

APÊNDICE 4 – PLANILHA DE COLETA DE DADOS

APÊNDICE 4 - PLANILHA DE COLETA DE DADOS PARÂMETROS CLÍNICOS – PROJETO PREBIÓTICO – SERVIÇO ONCOPEDIATRIA

INICIAIS DO PACIENTE: _____ SEXO: _____ PRONTUÁRIO: _____ IDADE: _____ DIAGNÓSTICO: _____
 CICLO DO TRATAMENTO: _____ ÚLTIMO CICLO SUBMETIDO (DATA): _____
 DATA INTERNAMENTO: _____ QUENXA INTERNAMENTO: _____
 AVALIAÇÃO NUTRIC ONA

\checkmark aliqã o nutric onal D1: Altura: _____ PA: _____ IMC: _____ P/I: _____ E/I: _____ P/E: _____
 \checkmark al. nutricional Dia alta: Altura: _____ PA: _____ IMC: _____ P/I: _____ E/I: _____ P/E: _____

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
DADOS							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Monócitos							
Fagócitos							
PCR							
Albumina							
Hemocultura							
FI Diarre/Constip							
Flatus							
Náuseas/Vômitos							
% C (Max/Mín)							
Queixa dor (local)							
Analgésico							
Opióide							
Antipirético							
Antiinflamatório							
Antiemético							
Corticosteróide							
Antibióticos							
Outros Medicamentos							
Ingestão prebiótico (0%/25%/50%/75%/100%)							

**APÊNDICE 5 – TERMO DE ACORDO DE PATROCÍNIO DE PESQUISA
CIENTÍFICA**



TERMO DE ACORDO DE PATROCÍNIO DE PESQUISA CIENTÍFICA

PARTES:

SKL PHARMA LTDA EPP, estabelecida na AV. GABRIELA MISTRAL, 464 – PENHA-SÃO PAULO – SP, com Inscrição Estadual 116.518.992.110, CNPJ n. 05.335.056/0001-10 e inscrita na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no n. 1.05.691-8 sob o pelo seu representante legal, JOSÉ VALDIR DA SILVA, CPF 075.437.338-03, abaixo assinado, doravante denominada PATROCINADORA e

FLÁVIA MARTIGNAGO, brasileira, solteira, nutricionista – pesquisadora, inscrita no CRN-PR sob o nº 3461 e inscrita no CPF sob o número 03658781971, com endereço profissional na Rua: Dr. Ovide do Amaral nº 201 – CEP: 81.520-060, onde desenvolve a pesquisa objeto do presente patrocínio, doravante denominada PATROCINADA.

CONSIDERANDO QUE

- 1) A PATROCINADORA é empresa responsável pela fabricação dos produtos nutricionais maltodextrina (PLACEBO) e frutooligossacarídeos (FOS).
- 2) A PATROCINADORA tem interesse em conhecer o desempenho dos Medicamentos quando aplicados em pacientes que tenham recebido Tratamento Quimioterápico e internem por neutropenia febril.
- 3) A PATROCINADA pretende desenvolver pesquisa sobre a Ação do Prebiótico em Crianças Oncológicas Internadas por Neutropênia febril Pós Quimioterapia, na qual será verificados os efeitos da aplicação do PLACEBO e do FOS nos pacientes que tenham sido submetidos a tratamento quimioterápico, anexo e este Termo de Acordo.
- 4) A PATROCINADORA reconhece que o fornecimento dos Medicamentos é fundamental para o sucesso desta pesquisa.
- 5) A PATROCINADORA tem interesse em conhecer e divulgar os resultados desta pesquisa, sempre mencionando o nome e o número de inscrição no CRN da PATROCINADA sempre que divulgar o resultado da pesquisa.
- 6) A PATROCINADA necessita de quantidade determinada de PLACEBO e de FOS para desenvolver a pesquisa.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Flávia Martignago', is written over a circular stamp or seal.

SKL Pharma LTDA

AV. Gabriela Mistral, 464, – Tel.: (11) 2647-2753 – Penha de França – São Paulo – SP Cep: 03701-000
www.sklypharma.com.br



Pelo presente instrumento particular as PARTES acima qualificadas acordam o presente acordo, mediante as seguintes cláusulas abaixo.

CLÁUSULA PRIMEIRA: DO PATROCÍNIO

A PATROCINADORA se compromete a fornecer a quantidade mínima de 231 envelopes do produto denominado PLACEBO e 231 envelopes do produto denominado FOS, fornecidos de uma única vez, os quais serão utilizados exclusivamente na pesquisa ora patrocinada. Esta quantidade considera uma pesquisa envolvendo, dois grupos formados cada um, no mínimo, com 60 pacientes que venham a consumir separadamente, 7 envelopes de cada medicamento. Nestas quantidades de medicamentos já estão inclusos a margem de 10% de flexibilidade referentes a eventual rotatividade de pacientes.

Parágrafo Primeiro: A pesquisa ora patrocinada será desenvolvida apenas em pacientes voluntários que venham a aderir mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Parágrafo Segundo: Se, por motivo devidamente comprovado pela PATROCINADA, for necessário um maior número de envelopes de PLACEBO e/ou de FOS a PATROCINADORA se compromete a fornecê-lo de modo a não prejudicar a pesquisa nem o tratamento do paciente.

Parágrafo Terceiro: Se, após a análise dos resultados da pesquisa o produto (FOS) apresentar resultados que se demonstrem benéficos, ou vice-versa, a PATROCINADORA se compromete a completar o fornecimento de suplementos FOS ou PLACEBO sempre que algum paciente, que tenha participado da pesquisa, for internado por neutropenia febril e enquanto estiver em tratamento oncológico de modo a permitir a regular continuidade de seu tratamento nesta instituição.

CLÁUSULA SEGUNDA: DA PESQUISA

A PATROCINADA se compromete a seguir a todas as determinações legais e éticas referentes a pesquisa com voluntários, seguindo estritamente a todas as recomendações que lhe sejam transmitidas pelo CEP Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Erasto Gaetner.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. S. S.', is located in the lower right quadrant of the page.

SKL Pharma LTDA

AV. Gabriela Mistral, 464, – Tel.: (11) 2647-2753 – Penha de França – São Paulo – SP Cep: 03701-000
www.sklypharma.com.br



CLÁUSULA TERCEIRA: DA DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA

Parágrafo Único: Todas as matérias referentes ao resultado da pesquisa também devem ser fornecidas ao PATROCINADOR ao qual fica proibido retransmitir tais resultados de outra forma que não seja àquela apresentada pela PATROCINADA, obrigando-se, ainda, a sempre mencionar o nome e a inscrição no CRN- PR da PATROCINADA, quando fizer a retransmissão.

CLÁUSULA TERCEIRA: DA PROPRIEDADE DOS RESULTADOS DA PESQUISA.

Fica acordado que a única proprietária dos resultados da pesquisa é a PATROCINADA a quem cabe todos os direitos autorais morais e patrimoniais sobre a pesquisa, sem vedada qualquer forma obtenção de parte ou toda a propriedade deste resultado.

CLÁUSULA QUARTA: FORO

As Partes elegem o Foro de Curitiba para dirimir qualquer dúvida ou conflito, renunciando a qualquer outro por mais privilegiado que seja.

Curitiba- PR, 27 de maio de 2008

PATROCINADORA
SKL PHARMA LTDA EPP.
[Stamp: 03.076.168/0001-90
São Paulo - SP]

Flavia Martignago
PATROCINADA
FLAVIA MARTIGNAGO

SKL Pharma LTDA

AV. Gabriela Mistral, 464, – Tel.: (11) 2647-2753 – Penha de França – São Paulo – SP Cep: 03701-000
www.sklypharma.com.br

ANEXOS

**ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PACIENTES MENORES DE
18 ANOS**

	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO FORM INT CEPEP N° 76

Seu filho (a) está sendo convidado (a) para participar de uma pesquisa. As informações existentes neste documento são para que você entenda perfeitamente os objetivos da pesquisa, e saiba que sua participação é espontânea. Se durante a leitura deste documento houver alguma dúvida você deve fazer perguntas para que você possa entender perfeitamente do que se trata. Após ser esclarecido (a) sobre estas informações a seguir, no caso de aceitar que seu filho (a) participe do estudo, assine ao final este documento, que está em duas vias, sendo uma via sua e outra do pesquisador responsável.

Informações sobre a pesquisa

Título do Projeto de Pesquisa: AÇÃO DO PREBIÓTICO EM CRIANÇAS ONCOLÓGICAS INTERNADAS POR NEUTROPÊNIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA

Pesquisador Responsável: Flávia Martignago; Fone: 88215460

Pesquisadores participantes: Marina Lopes Carlos; Mara Albonei Dudeque Pianovski; Lizana Arend Henrique; Leniza Costa Lima Lichitvan;

Finalidade da Pesquisa

Este estudo se propõe a pesquisar a ação do prebiótico em crianças que internarem por neutropenia febril pós-quimioterapia. Os dados para a pesquisa serão analisados através da evolução diária do paciente analisando parâmetros clínicos (temperatura, sintomas gastrointestinais e queixas), medicamentos utilizados como antibioticoterapia. Será avaliada a resposta inflamatória através da proteína c-reativa nos dois grupos de estudo durante internamento por neutropenia febril juntamente com a função intestinal associando ao uso de medicamentos (antibióticos e opióides). Também será verificado o tempo de internamento nos dois grupos. O estudo trata-se de uma nova abordagem nutricional para a reconstrução da flora intestinal, não sendo conhecido outro método dietético alternativo que apresente o mesmo objetivo neste grupo que pretende se estudar.

Procedimento

Para a realização deste estudo é necessário que você concorde em ser submetido a coleta de exames laboratoriais no momento do internamento, após 7 dias e/ou momento da alta hospitalar, exames estes que já são utilizados de rotina pelo serviço de Oncopediatria o paciente também utilizará durante o período que estiver neutropenico em regime de internamento 6g de um produto dietético a ser escolhido aleatoriamente por um funcionário do serviço, podendo este produto ser de dois tipos: O prebiótico (FOS) e o placebo (Maltodextrina). O prebiótico é um suplemento dietético que tem por finalidade melhorar a flora intestinal do paciente. O placebo é um produto utilizado sem acarretar benefícios e/ou malefícios ao paciente. Os dois produtos possuem sabor levemente adocicado e deverão ser diluídos e 50ml de água e tomados durante o período de internamento, conforme orientados no momento do internamento. Em nenhum momento o paciente nem os pesquisadores saberão qual é o produto que estará sendo utilizado, apenas o colaborador do estudo terá este conhecimento e deverá guardar sigilo, divulgando os dados apenas no final do estudo. O paciente também irá ser submetido a uma avaliação nutricional que irá avaliar seu peso e sua altura no internamento, após 7 dias e/ou no momento da alta hospitalar. Diariamente, durante o período de internamento, irá ser questionado sobre aceitação do produto e se apresentou intercorrências de trato-gastrointestinal como por exemplo, diarreia, constipação, náuseas, vômitos, flatos entre outros. Para a avaliação destes parâmetros citados acima os pacientes serão acompanhados diariamente pela pesquisadora principal deste estudo juntamente com a equipe multidisciplinar do Serviço de Oncopediatria, conforme rotina do Serviço.

Riscos e Benefícios

O tratamento proposto poderá não ter a eficácia esperada podendo ser necessário outros tratamentos complementares para melhorar os efeitos ocasionados pela neutropenia. Pode ocorrer desconfortos como flatulência e distensão abdominal decorrentes do uso do produto. O benefício que se espera obter nesta pesquisa é o de reconhecer qual tratamento demonstra melhores

resultados no controle da translocação bacteriana (passagem de microorganismos do intestino para a corrente sanguínea) assim como uma melhor resposta ao tratamento da neutropenia febril e diminuição dos sintomas gastrointestinais como diarreia, constipação, flatulência e distensão abdominal.

Custos

Não há nenhuma despesa pessoal para participar em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas, sendo-lhe garantido do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Da mesma forma que não há qualquer compensação financeira relacionada a participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Participação

Em qualquer etapa do estudo, lhe será dado acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal pesquisador é a Nutricionista Flávia Martignago que pode ser encontrada na Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 – Bairro Jardim das Américas Telefone(s) [(41) 3361-5090 ou (41) 99714770. Ainda pode-se também entrar em contato com os demais pesquisadores deste estudo sendo eles: Nutricionista Marina Lopes Carlos, Dr^a Mara Albonei Dudeque Pianovski, Dr^a Lizana Arend Henrique e Leniza Costa Lima Lichitvan diariamente nesta instituição. Qualquer consideração, esclarecimento ou dúvida sobre a ética da pesquisa, deve ser feito contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no Hospital Erasto Gaertner – Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) 3361-5198. É garantido, a liberdade de cancelar, a qualquer momento, a participação no estudo, de se recusar a participar de qualquer teste, bem como, de retirar-se da pesquisa a antes ou durante a mesma, sem qualquer penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que tenha adquirido e sem qualquer prejuízo à continuidade de tratamento na Instituição. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Privacidade e confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. O pesquisador utilizará os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

O paciente _____ representado, pelos seus representantes legais, manifesta seu consentimento livre e esclarecido, para participar como voluntário na Pesquisa referente a AÇÃO DO PREBIÓTICO EM CRIANÇAS ONCOLÓGICAS INTERNADAS POR NEUTROPÊNIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA, bem como, declara que o presente consentimento é feito livre de qualquer vício, quer seja por simulação, fraude ou dolo; dependência, subordinação ou intimidação, após clara, completa e detalhada explicação referente a pesquisa, seus, objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que este possa vir a surgir. Para tanto, o paciente voluntário declara que:

Declaro que fui suficientemente informado a respeito de todos os aspectos da pesquisa, de minha atuação como voluntário e dos esclarecimentos complementares que li ou que foram lidos para mim, os quais reconheço que descreveram de forma clara e compreensiva do estudo referente ao “Ação do Prebiótico em crianças oncológicas internadas por neutropenia febril pós-quimioterapia”. Declaro que discuti com a Nutricionista Flávia Martignago sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Curitiba, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente/representante legal (Pai)
(Mãe) _____

Assinatura da testemunha

Assinatura do paciente/representante legal

Assinatura do Pesquisador

**ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PACIENTES COM IDADE
IGUAL OU MAIOR DE 18 ANOS**

 <p>ERASTO GAERTNER CENTRO DE PROJETOS DE ENSINO E PESQUISA</p>	<p>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO FORM INT CEPEP N° 76</p>

Você está sendo convidado (a) para participar de uma pesquisa. As informações existentes neste documento são para que você entenda perfeitamente os objetivos da pesquisa, e saiba que sua participação é espontânea. Se durante a leitura deste documento houver alguma dúvida você deve fazer perguntas para que você possa entender perfeitamente do que se trata. Após ser esclarecido (a) sobre estas informações a seguir, no caso de aceitar sua participação no estudo, assine ao final este documento, que está em duas vias, sendo uma via sua e outra do pesquisador responsável.

Informações sobre a pesquisa

Título do Projeto de Pesquisa: AÇÃO DO PREBIÓTICO EM CRIANÇAS ONCOLÓGICAS INTERNADAS POR NEUTROPÊNIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA

Pesquisador Responsável: Flávia Martignago; Fone: 88215460

Pesquisadores participantes: Marina Lopes Carlos; Mara Albonei Dudeque Pianovski; Lizana Arend Henrique; Leniza Costa Lima Lichitvan;

Finalidade da Pesquisa

Este estudo se propõe a pesquisar a ação do prebiótico em crianças que internarem por neutropenia febril pós-quimioterapia. Os dados para a pesquisa serão analisados através da evolução diária do paciente analisando parâmetros clínicos (temperatura, sintomas gastrointestinais e queixas), medicamentos utilizados como antibioterapia. Será avaliada a resposta inflamatória através da proteína c-reativa nos dois grupos de estudo durante internamento por neutropenia febril juntamente com a função intestinal associando ao uso de medicamentos (antibióticos e opióides). Também será verificado o tempo de internamento nos dois grupos. O estudo trata-se de uma nova abordagem nutricional para a reconstrução da flora intestinal, não sendo conhecido outro método dietético alternativo que apresente o mesmo objetivo neste grupo que pretende se estudar.

Procedimento

Para a realização deste estudo é necessário que você concorde em ser submetido a coleta de exames laboratoriais no momento do internamento, após 7 dias e/ou momento da alta hospitalar, exames estes que já são utilizados de rotina pelo serviço de Oncopediatria o paciente também utilizará durante o período que estiver neutropenico em regime de internamento 6g de um produto dietético a ser escolhido aleatoriamente por um funcionário do serviço, podendo este produto ser de dois tipos: O prebiótico (FOS) e o placebo (Maltodextrina). O prebiótico é um suplemento dietético que tem por finalidade melhorar a flora intestinal do paciente. O placebo é um produto utilizado sem acarretar benefícios e/ou malefícios ao paciente. Os dois produtos possuem sabor levemente adocicado e deverão ser diluídos e 50ml de água e tomados durante o período de internamento, conforme orientados no momento do internamento. Em nenhum momento o paciente nem os pesquisadores saberão qual é o produto que estará sendo utilizado, apenas o colaborador do estudo terá este

conhecimento e deverá guardar sigilo, divulgando os dados apenas no final do estudo. O paciente também irá ser submetido a uma avaliação nutricional que irá avaliar seu peso e sua altura no internamento, após 7 dias e/ou no momento da alta hospitalar. Diariamente, durante o período de internamento, irá ser questionado sobre aceitação do produto e se apresentou intercorrências de trato-gastrointestinal como por exemplo, diarreia, constipação, náuseas, vômitos, flatos entre outros. Para a avaliação destes parâmetros citados acima os pacientes serão acompanhados diariamente pela pesquisadora principal deste estudo juntamente com a equipe multidisciplinar do Serviço de Oncopediatria, conforme rotina do Serviço.

Riscos e Benefícios

O tratamento proposto poderá não ter a eficácia esperada podendo ser necessário outros tratamentos complementares para melhorar os efeitos ocasionados pela neutropenia. Pode ocorrer desconfortos como flatulência e distensão abdominal decorrentes do uso do produto. O benefício que se espera obter nesta pesquisa é o de reconhecer qual tratamento demonstra melhores resultados no controle da translocação bacteriana (passagem de microorganismos do intestino para a corrente sangüínea) assim como uma melhor resposta ao tratamento da neutropenia febril e diminuição dos sintomas gastrointestinais como diarreia, constipação, flatulência e distensão abdominal.

Custos

Não há nenhuma despesa pessoal para participar em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas, sendo-lhe garantido do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Da mesma forma que não há qualquer compensação financeira relacionada a participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Participação

Em qualquer etapa do estudo, lhe será dado acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal pesquisador é a Nutricionista Flávia Martignago que pode ser encontrada na Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 – Bairro Jardim das Américas Telefone(s) (41) 3361-5090 ou (41) 99714770. Ainda pode-se também entrar em contato com os demais pesquisadores deste estudo sendo eles: Nutricionista Marina Lopes Carlos, Dr^a Mara Albonei Dudgeon Pianovski, Dr^a Lizana Arend Henrique e Dr^a Leniza Costa Lima Lichitvan diariamente nesta instituição. Qualquer consideração, esclarecimento ou dúvida sobre a ética da pesquisa, deve ser feito contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no Hospital Erasto Gaertner – Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) 3361-5198. É garantido, a liberdade de cancelar, a qualquer momento, a participação no estudo, de se recusar a participar de qualquer teste, bem como, de retirar-se da pesquisa a antes ou durante a mesma, sem qualquer penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que tenha adquirido e sem qualquer prejuízo à continuidade de tratamento na Instituição. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Privacidade e confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. O pesquisador utilizará os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

O paciente _____, manifesta seu consentimento livre e esclarecido, para participar como voluntário na Pesquisa referente a AÇÃO DO PREBIÓTICO EM CRIANÇAS ONCOLÓGICAS INTERNADAS POR NEUTROPÊNIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA, bem como, declara que o presente consentimento é feito livre de qualquer vício, quer seja por simulação, fraude ou dolo; dependência, subordinação ou intimidação, após clara, completa e detalhada explicação referente a pesquisa, seus, objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que este possa vir a surgir. Para tanto, o paciente voluntário declara que:

Declaro que fui suficientemente informado a respeito de todos os aspectos da pesquisa, de minha atuação como voluntário e dos esclarecimentos complementares que li ou que foram lidos para mim, os quais reconheço que descreveram de forma clara e compreensiva do estudo referente ao "Ação do Prebiótico em crianças oncológicas internadas por neutropênia febril pós-quimioterapia". Declaro que discuti com a Nutricionista Flávia Martignago sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Curitiba, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente

Assinatura da testemunha

Assinatura do Pesquisador

ANEXO 3 – FICHA TÉCNICA PRODUTO FOS®



FOS®

O frutooligosacarídeo é uma Fibra Dietética Solúvel Prebiótica, extraída da raiz da chicória, que possui mecanismo de ação seletivo, alimentando somente as bifidobactérias (bactérias probióticas) da flora intestinal. Não é digerido pelas enzimas digestivas e nem absorvido ou excretado pelo homem. Atua como regulador da flora intestinal, agindo nos quadros de constipação e de diarreia.

Formulação do produto FOS®

Frutooligosacarídeo.....06 g

Cada sachê contém 6 g.

Modo de utilização:

Adultos: 1 a 2 sachês ao dia

Crianças até 2 anos: ½ a 1 sachê ao dia

Acima de 2 anos: 1 a 2 sachês ao dia

OBS: diluído em água, alimentos líquidos, sólidos ou pastosos.

Finalidade de Uso:

O FOS® é um produto "fonte" de fibra solúvel. Contribui para uma flora intestinal saudável. Seu uso deve estar associado a uma dieta equilibrada e hábitos de vida saudável.

Informações Nutricionais

	Porção de 6g de FOS - 1 sachê	
	Quant. por porção	% VDD*
Valor Energético	0,52 kcal ou 40kJ	0,6%
Carboidratos	0,3g	0,1%
Proteínas	0g	0%
Gordura Total	0g	0%
Gorduras Saturadas	0g	0%
Gorduras Trans	0g	0%
Fibra Alimentar (Frutooligosacarídeo)	4,5g	12,5%
Sódio	0mg	0%

* Os Valores Diários são base em uma dieta de 2000 kcal ou 8400 kJ. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas. ** VD não estabelecido.

Apresentação:

Caixa contendo 10 saches de 6g.

Pote plástico contendo 250g.

**Validade:**

O FOS® é válido por 2 anos a partir de sua data de fabricação.

Conservação:

Conservar em local seco e fresco, com temperatura abaixo de 30° C.

Advertência:

O sache deve ser consumido assim que aberto.

FOS

ANEXO 4 – FICHA TÉCNICA PRODUTO MALTODEXTRINA



Placebo do FOS

O Placebo que será fornecido é composto por maltodextrina. Ele será enviado em sachê de 6g, identificado como FOS.

Maltodextrina é um carboidrato que possui em sua composição, mistura de dextrina e maltose (carbocombinato), obtida da fécula da mandioca. Ela é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal devido ao seu peso molecular. Geralmente é usada como excipiente.

Outras Informações

Informações Nutricionais		
Cada Porção: 40g		
Composição Nutricional Média por porção:		
		% IDR*
Calorias	150kcal	7
Carboidratos	37g	13
Proteínas	0g	0
Gorduras Totais	0g	0
Gorduras Saturadas	0g	0
Gorduras Trans	0g	-
Fibra Alimentar	0g	0
Sódio	0mg	0

**ANEXO 5 – DOCUMENTOS DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E
PESQUISA**



ERASTO GAERTNER

HOSPITAL ERASTO GAERTNER
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA
INSTITUTO DE REABILITAÇÃO
CENTRO DE PROJETOS DE ENSINO E PESQUISA
R E D E F E M I N I N A

Curitiba, 10 de junho de 2008

Nutricionista Flávia Martignago
Pesquisadora Responsável

Prezada Sra.,

Gostaríamos de informar que o projeto de pesquisa intitulado como “**Ação do Prebiótico em crianças oncológicas internadas por neutropenia febril pós-quimioterapia**”, cujo número de protocolo é **P.P. nº 1708**, e tem como pesquisadora responsável V. Sa. foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e **aprovado**.

Ressaltamos que seu estudo só poderá ter início após aprovado pelo CEPEP.

Solicitamos que seja enviado um relatório semestral informando sobre o andamento do projeto e ao término do trabalho um relatório final, para darmos fechamento ao projeto. Cada alteração realizada no projeto deve ser comunicada imediatamente ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Sem mais agradecemos a atenção e colocamo-nos a disposição para maiores esclarecimentos.

Atenciosamente,

Dr. Jordan Zanetti Silva
Coordenador do CEP

Membros do CEP:

Enfª Ana Paula Hey – Enfermeira Especialista
Enfª Andréa Wulf Pereira de Melo Tratch – Enfermeira Especialista
Enfª Angelita Visentin – Enfermeira Especialista
Fisio. Ariovaldo Donizetti de Abreu – Fisioterapeuta Especialista
Dra. Clarice Nana Yamanouchi – Médica Especialista
Dinarte Orlandi – Estatístico Especialista
Edenice de Oliveira Santana – Enfermeira Especialista

Dr. Gyl Henrique Albrecht Ramos – Médico Especialista e Mestre
Iolanda Galvão – Psicóloga Clínica
Dr. João Antonio Guerreiro – Médico Especialista
Dr. Jordan Zanetti Silva – Médico e Advogado
Jose Carlos Wiederkehr – Administrador de Empresas
Dra. Paola Andréa Galbatti Pedruzzi – Médica Especialista
Wanda Aparecida Silva – Representante da Comunidade



ERASTO GAERTNER

HOSPITAL ERASTO GAERTNER
INSTITUTO DE BIODIAGNÓSTICO
INSTITUTO DE REABILITAÇÃO
CENTRO DE PROJETOS DE ENSINO E PESQUISA
R E D E F E M I N I N A

PARECER CONSUBSTANCIADO

No dia 10 de junho de 2008, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner avaliou o projeto intitulado como: "Ação do Prebiótico em crianças oncológicas internadas por neutropenia febril pós-quimioterapia.", P.P. nº 1708 cujo pesquisador principal Nutricionista Flávia Martignago, tendo o seguinte parecer:

OBJETIVOS:

- Geral: Avaliar o uso de prebióticos em crianças com neutropenia febril que foram submetidas ao tratamento oncológico quimioterápico verificando a possível relação com a diminuição da translocação bacteriana através da avaliação de indicadores clínicos.
- Específicos: Avaliar através de parâmetros clínicos como temperatura, sintomas gastrointestinais e antibioticoterapia a resposta a intervenção de prebiótico em crianças submetidas ao estudo durante o período de internamento por neutropenia febril. Comparar a resposta inflamatória através da proteína c-reativa (PCR) nos dois grupos de estudo durante internamento por neutropenia febril. Avaliar a função intestinal (FI) associado ao uso de medicamentos (antibióticos e opióides). Verificar o tempo de internamento nos dois grupos.

SUMÁRIO DO PROJETO: O estudo será prospectivo, randomizado, caso-controle, duplo-cego, compreendendo pacientes pediátricos que estão em tratamento oncológico no Serviço de Oncopediatria do Hospital Erasto Gaertner (HEG). Os pacientes serão divididos em dois grupos (G1 e G2). O G1 irá receber suplementado com placebo (maltodextrina), os dois grupos irão receber a intervenção durante o período de internamento por sete dias.

CONSIDERAÇÕES:

a) Projeto sem restrições.

PARECER: APROVADO

Membros do CEP:

Ana Paula Hey - Enfermeira
Andréa Wulf Pereira de Melo Tratch - Enfermeira
Angelita Visentin - Enfermeira
Ariovaldo Donizetti de Abreu - Fisioterapeuta
Cláudia Nana Yamanouchi - Médica
Daniel Cury Ogata - Médico
Edenice de Oliveira Santana - Enfermeira
Fabrício Augusto Martinielli de Oliveira - Médico
Francisco José Koller - Enfermeiro

G. Henrique Albrecht Ramos - Médico
Iglândia de Assis Galvão - Psicóloga
Jordan Zanetti Silva - Médico e Advogado
José Carlos Wiederkehr - Administrador de Empresas
Luiz Antonio Negrão Dias - Médico
Márcia Bobak - Enfermeira
Mônica de Fátima Maciel de Ross - Nutricionista
Paola Andréa Galbiani Pedruzzi - Médica
Wanda Aparecida Silva - Representante da Comunidade



Curitiba, 09 de julho de 2008.

Nut. Flávia Martignago
Pesquisadora Responsável

Prezada Pesquisadora,

Gostaríamos de comunicar que o CEP **aprovou** a documentação referente ao protocolo de pesquisa intitulado como **“Ação do Prebiótico em crianças oncológicas internadas por Neutropenia febril pós-quimioterapia”**, e tem como pesquisador responsável V. Sa.

- Emenda de 08 de julho de 2008.

Sem mais agradecemos a atenção e colocamo-nos a disposição para maiores esclarecimentos.

Atenciosamente,

Dr. Jordan Zanetti Silva
Presidente do CEP

Membros do CEP:

Ana Paula Hey – Enfermeira
 Andréa Wulf Pereira de Melo Tratch – Enfermeira
 Angelita Visentin – Enfermeira
 Arovaldo Donizetti de Abreu – Fisioterapeuta
 Clarice Nana Yamanouchi – Médica
 Daniel Cury Ogata – Médico
 Edenice de Oliveira Santana – Enfermeira
 Fabricio Augusto Martinelli de Oliveira – Médico
 Francisco José Koller – Enfermeiro

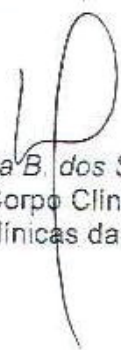
Gyl Henrique Albrecht Ramos – Médico
 Jordan Zanetti Silva – Médico e Advogado
 Jose Carlos Wiederkehr – Administrador de Empresas
 Luiz Antonio Negrão Dias – Médico
 Márcia Bobak – Enfermeira
 Mônica de Fátima Maciel da Rosa – Nutricionista
 Paola Andréa Galbiatti Pedruzzi – Médica
 Wanda Aparecida Silva – Representante da Comunidade

DECLARAÇÃO

Declaro que conheço e concordo com o desenvolvimento da pesquisa intitulada **“Ação do Prebiótico em crianças oncológicas internadas por neutropenia febril pós-quimioterapia”** no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, o qual será desenvolvido pela Investigadora Principal Flávia Martignago.

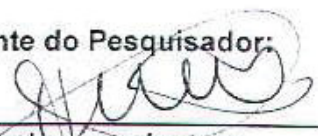
Ressalta-se a obrigatoriedade por parte da Pesquisadora em apresentar a esta Instituição no decorrer da pesquisa, relatório anual, bem como ao seu encerramento comunicar-nos oficialmente de posse da publicação, na qual deverá constar o crédito a essa universidade.

Curitiba, 24 de outubro de 2008.



Prof. Dra. Heda Maria B. dos S. Amarante
Diretora de Corpo Clínico
do Hospital de Clínicas da UFPR

Ciente do Pesquisador:



Carimbo e assinatura

PRODUÇÃO ACADÊMICA

Título: AÇÃO DO PREBIÓTICO EM CRIANÇAS COM CÂNCER INTERNADAS POR NEUTROPENIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA

Título abreviado: Prebiótico em crianças com câncer e neutropenia febril

Autores: Flávia M. Sbrissia - Especialista em Nutrição Oncológica

Mara A. D. Pianovski - Doutora em Saúde da Criança e do

Adolescente

Daniele C. Lindbeck - Especialista em Enfermagem Oncológica

Leniza C. L. Lichtvan - Mestre em Saúde da Criança e do

Adolescente

Carolina M. A. Peixoto - Mestre em Saúde da Criança e do

Adolescente

Endereço eletrônico dos autores: flamartignago@hotmail.com

albonei@yahoo.com.br

dannyca_enf@yahoo.com.br

lenizacll@hotmail.com

carolalmeida@gmail.com

Contribuição de cada autor:

Flávia M. Sbrissia (pesquisadora principal, coleta dos dados)

Dra. Mara A. D. Pianovski (orientadora da pesquisa e sinalizava pesquisadora principal sempre que internava paciente neutropênico nas instituições envolvidas e solicitava exames laboratoriais na admissão e na alta hospitalar)

Enfermeira Daniela Lindbeck (responsável pelo mascaramento do estudo)

Dra. Leniza C. L. Lichtvan e Dra. Carolina M. A. Peixoto (sinalizavam pesquisadora principal sempre que internava paciente neutropênico nas

instituições envolvidas e solicitavam exames laboratoriais na admissão e na alta hospitalar)

Declaração de conflito de interesse: Nada a declarar

Instituições vinculadas: Hospital Erasto Gaertner e Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba/PR

Dados autor responsável pela correspondência:

Flávia Martignago Sbrissia

Rua: João Geara, 127 ap. 1806 Torre B - Bairro Portão

Curitiba/PR - CEP: 80.610-330

flamartignago@hotmail.com

41.99442002 / 41.32064265

Fonte financiadora: Produtos nutricionais utilizados para intervenção durante internamento foram fornecidos pelo laboratório SKL Pharma LTDA. EPP.

Contagem total de palavras do texto: 4892

Contagem total de palavras do resumo: 261

Número de tabelas, gráficos, figuras: 4

RESUMO

Objetivo: Verificar a influência do prebiótico (FOS[®]) sobre a evolução dos pacientes internados por neutropenia febril pós-quimioterapia. **Material e Métodos:** Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, compreendendo pacientes pediátricos de 2 a 20 anos, internados com diagnóstico de neutropenia febril, pós-quimioterapia. Os pacientes foram divididos em grupo de estudo (GE) e grupo controle (GC) com 29 e 31 pacientes, respectivamente. O GE ingeriu, durante o período de internamento, 5g de FOS[®] e o GC ingeriu 5g de maltodextrina. Foram analisados na admissão, durante o período de

internamento por neutropenia febril e na alta hospital exames laboratoriais, função intestinal e evolução clínica. **Resultado:** Constatou-se aumento da flatulência e conseqüentemente maior registro de queixa de dor decorrente de cólica abdominal, no GE. Nos dois grupos foi possível constatar redução significativa nos valores de PCR considerando-se os valores de internamento e da alta hospitalar, porém quando analisados comparativamente não houve diferença estatisticamente significativa. **Conclusão:** Em relação às manifestações clínicas, o uso de prebiótico foi responsável por maior ocorrência de flatulência e dor abdominal, sem diferença em relação à função intestinal e ao tempo de internamento nos grupos avaliados. Não se constatou piora do quadro clínico em nenhum dos dois grupos, que pudesse ser atribuída a translocação bacteriana.

Palavras-chave: Prebiótico. Neutropenia Febril. Proteína C-reativa. Câncer Infantil.

INTRODUÇÃO

No tratamento do câncer infantil, uma das principais armas utilizadas é a quimioterapia, isolada ou associada à cirurgia e à radioterapia. Como consequência, algumas complicações podem surgir no decorrer do tratamento, dentre elas a neutropenia febril, caracterizando emergência médica.

A neutropenia febril é potencialmente fatal e requer intervenção médica imediata. O tratamento padrão é feito com antibióticos (ATB) e cuidados gerais¹. É importante considerar que as alterações no sistema hematológico podem ser ocasionadas tanto em relação ao tratamento antineoplásico como pela própria doença.

Todos os componentes básicos de defesa do organismo podem ser

afetados pelo tratamento como pele, mucosas, imunidade celular específica e inespecífica, bem como a imunidade humoral². A rapidez do *turnover* das células da mucosa do trato digestório as torna especialmente vulneráveis à quimioterapia resultando em mucosites, ulcerações e diminuição da capacidade de absorção³.

Sabe-se que a flora intestinal é um mecanismo ativo de controle de processos infecciosos e da modulação na resposta imunológica⁴. Pelo conhecimento da fisiopatologia dos processos infecciosos relacionados à flora intestinal, pode-se considerar a utilização de prebióticos na prevenção deste mecanismo patogênico.

Os prebióticos são fibras, que fazem parte de ampla categoria dos carboidratos, incluindo os oligossacarídeos e os carboidratos não-digeríveis, ao atingir o cólon, estimula seletivamente uma bactéria ou grupo de bactérias da microbiota, como as bifidobactérias, proporcionando efeito benéfico à saúde do hospedeiro. São prebióticos: fruto-oligossacarídeos, inulina, glico-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, xylo-oligossacarídeos, entre outros^{5, 6}.

É crescente o número de pesquisas sobre os efeitos benéficos do prebiótico na prática dietoterápica. Os resultados apontam um aumento significativo na quantidade de bifidobactérias, interferindo na composição da microbiota intestinal e do pH fecal, sugerindo que a quantidade de bifidobactérias pode favorecer a redução de quadros inflamatórios com ação na redução dos níveis séricos de proteína C-reativa (PCR)⁷.

A PCR é uma proteína positiva de fase aguda considerada um marcador inespecífico de inflamação, que se eleva entre 24 a 48 horas após o início da resposta inflamatória do indivíduo⁸.

Este ensaio clínico verificou a influência do prebiótico sobre a evolução do quadro clínico de pacientes pediátricos e adolescentes, internados por neutropenia febril pós-quimioterapia, com a intenção de contribuir com a literatura, escassa sobre o uso de prebióticos em pacientes neutropênicos.

O estudo a seguir é o primeiro estudo brasileiro, de que se tem conhecimento, a avaliar o uso de prebióticos em crianças com câncer, com quadro de neutropenia febril.

MÉTODO

Trata-se de um estudo experimental, do tipo ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, compreendendo pacientes pediátricos internados com diagnóstico de neutropenia febril, pós-quimioterapia, em tratamento oncológico nos Serviços de Oncologia Pediátrica do Hospital Erasto Gaertner e do Hospital de Clínicas na cidade de Curitiba, Paraná. O período de coleta e tabulação do estudo contemplou o período de julho/2008 a setembro/2012.

Foram selecionados crianças e adolescentes que foram internados por neutropenia febril pós-quimioterapia, e cujos familiares e/ou pacientes com idade igual ou superior a 18 anos aceitaram participar da pesquisa, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de neutropenia febril aplicados foram: pacientes pós-quimioterapia; presença de febre, temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$; neutrófilos $< 1000\text{células}/\text{mm}^3$ ^{9, 10}.

No momento do internamento foram avaliados os seguintes parâmetros: estatura, peso, hemograma, hemocultura, PCR e albumina.

Os pacientes foram divididos em dois grupos (G1 e G2). O G1 recebeu suplemento com placebo (maltodextrina) e o G2 recebeu prebiótico (FOS®). A

intervenção foi mantida durante o período de internamento, enquanto estavam neutropênicos.

Foram excluídos da seleção do estudo, pacientes hemodinamicamente instáveis e pacientes em Terapia Nutricional Enteral (TNE).

Por se tratar de um estudo prospectivo randomizado duplo-cego, foram submetidos à intervenção todos os pacientes internados por neutropenia pós-quimioterapia, que aceitaram participar do estudo no período estipulado, totalizando 84 pacientes. Destes, no decorrer do estudo foram excluídos 24 pacientes, totalizando 60 pacientes ao final.

As 84 crianças elegíveis para o estudo foram selecionadas por técnica de amostragem probabilística, com randomização em bloco, mantendo assim o equilíbrio entre o número de crianças sorteadas para compor os grupos de estudo e de controle. Considerando o cálculo do tamanho mínimo da amostra, com erro do tipo I de 5% e erro do tipo II de 10% para obter poder de teste de 90%, foram constituídos os grupos:

Grupo de Estudo (GE) – 42 crianças com neutropenia febril submetidas a quimioterapia oncológica que receberam suplementação diária com 6g de fruto-oligossacarídeo (FOS®). Destas, 13 foram excluídas por em algum momento não atenderem aos requisitos da pesquisa.

Grupo Controle (GC) - 42 crianças com neutropenia febril submetidas a quimioterapia oncológica que receberam suplementação diária com 6g de placebo (maltodextrina). Destas, 11 foram excluídas por em algum momento não atender aos requisitos da pesquisa.

A definição do produto nutricional ofertado ao primeiro paciente da amostra se deu mediante sorteio realizado pelo colaborador responsável pelo mascaramento, ficando sob sua responsabilidade a distribuição diária e

administração do produto, assim como o sigilo do mascaramento do estudo. Para as duas instituições, contávamos com um único colaborador que fracionava diariamente o produto a ser ofertado e na sequência administrava.

As variáveis de estudo são: dados de identificação (iniciais do paciente, sexo, número do prontuário, idade), diagnóstico, ciclo do tratamento quimioterápico, data do internamento e data do último ciclo de quimioterapia, avaliação nutricional (peso, estatura), exames laboratoriais (hemograma, hemocultura, PCR, albumina), função intestinal (frequência, consistência, flatulência), sintomas de trato gastrointestinal (dor, cólica, náuseas, vômitos), uso de medicamentos (analgésico, opióide, antipirético, antiinflamatório, antiemético, corticosteróide, antibiótico, outros), avaliação da ingestão do produto ofertado (FOS[®], maltodextrina). Estes dados serviram como parâmetros para avaliação da resposta clínica.

A intervenção se iniciou no primeiro dia de internamento (D1). O GC recebeu 6g diárias de suplemento placebo (maltodextrina) e o GE recebeu 6g diárias de suplemento de *fruto-oligossacarídeo* (FOS[®]). Os dois produtos foram diluídos em 50ml de água e administrados conforme orientação do colaborador responsável pela distribuição. Os suplementos foram entregues e ofertados diariamente pelo colaborador responsável, sendo conferida a ingestão dos suplementos ofertados.

Foi feita busca ativa diária pela pesquisadora principal sobre o funcionamento do trato gastrointestinal, para constipação, as diretrizes da *American Gastroenterological Association*¹¹ e para avaliar diarreia conforme classificação de Cuppari¹² assim como queixas relacionadas.

No dia 1 (D1), no dia 7 (D7) e/ou no dia da alta (DA), foram coletados exames laboratoriais (hemograma, contagem de plaquetas, PCR, proteínas

totais e frações, hemocultura) que foram solicitados pelos médicos conforme rotina já estabelecida.

Os pacientes foram submetidos a avaliação antropométrica no D1 e no DA. Os índices para a classificação do estado nutricional foram baseados no peso (Kg), estatura (cm) e idade dos pacientes, relacionando a medida observada aos valores obtidos em população de referência, segundo dados fornecidos pelo *National Center for Health Statistics*¹³ e recomendados pela *World Health Organization*¹⁴ como referência internacional para estudos que avaliam esta faixa etária.

Nos grupos, em ambas as instituições, os pacientes foram submetidos a dietas similares não sendo possível atribuir os resultados encontrados ao tipo de dieta ofertada.

Os dados foram anotados na ficha de coleta de dados elaborada pelo pesquisador e posteriormente digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel*[®]). Os dados da planilha eletrônica foram conferidos e exportados para posterior análise estatística pelo programa *Statistica - Statsoft*[®].

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média \pm DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica. Análise da variância para medidas repetidas foi aplicada para avaliar a variação de médias ao longo do tempo de seguimento. O teste post-hoc de Duncan foi aplicado para avaliar a diferença de médias dos parâmetros estudados entre os grupos em cada dia de seguimento. As variáveis categóricas foram estudadas por meio da aplicação dos testes exato de Fisher e qui-quadrado de Pearson. Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90%.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Erasto Gaertner de Curitiba no dia 10 de junho de 2008. Sendo aceito o desenvolvimento do estudo também nas dependências do Hospital de Clínicas do Paraná, mediante parecer do CEP desta instituição.

RESULTADO

O grupo de estudo foi constituído por 29 crianças com neutropenia febril pós-quimioterapia antineoplásica, que receberam suplementação com fruto-oligossacarídeo - FOS®. O grupo controle, 31 crianças com neutropenia febril submetidas a quimioterapia antineoplásica, que receberam suplementação com placebo (maltodextrina).

No grupo de estudo, das 29 crianças, 16 eram do sexo masculino (55,2%) e 13 do sexo feminino (44,8%). A idade mediana foi de 11,7 anos, variando de 2,4 a 17,4 anos (IC 95% = 3,2 – 14,9), peso médio de 36,3Kg, variando de 11,5 a 61,1Kg (IC 95% = 13,2 – 57,1), estatura de $1,37 \pm 0,3$ m (IC 5% = 1,3 – 1,5) e IMC de $16,9 \pm 2,9$ (IC 95% = 15,8 – 18,0).

A febre estava presente no momento da internação em todos os casos, associada a outras queixas como hiporexia, gripe, vômitos, dor abdominal, astenia, cefaléia, dores no corpo, fissura anal, gengivorragia, dor torácica, mucosite, odinofagia, ferimento na perna e diarreia.

A maioria das crianças apresentavam diagnóstico de leucemia, seguido de diagnóstico de sarcoma.

O tempo de internação, em mediana, foi de 6,0 dias, variando de 1,0 a 13,0 dias (IC 95% = 3,0 – 9,0).

Na Tabela 1 estão apresentados os valores de leucometria, PCR e albumina na internação e na alta hospitalar.

De 29 amostras de sangue coletadas para hemocultura houve positividade em duas (6,9%).

O grupo controle foi constituído por 31 crianças com neutropenia febril submetidas à quimioterapia antineoplásica, que receberam suplementação com maltodextrina, sendo 17 do sexo masculino (54,8%) e 14 do sexo feminino (45,2%), com idade, em mediana, de 9,5 anos, variando de 1,7 a 20,1 anos (IC 95% = 3,0 – 17,1), peso de 29,5Kg, variando de 11,2 a 95,4Kg (IC 95% = 12,0 – 59,0), estatura de $1,3 \pm 0,4$ cm (IC 5% = 0,0 – 1,85) e IMC de $18,0 \pm 4,0$ (IC 95% = 16,5 – 19,6).

As queixas na internação foram: febre, em todos os casos, associada a dor, congestão nasal, lesão de pele, constipação, herpes, hiporexia, gengivorragia, gripe, vômitos, dor abdominal, astenia, mucosite e cefaléia.

A maioria das crianças do grupo controle apresentava leucemia, como doença de base, seguindo-se diagnóstico de sarcoma, assim como no grupo de estudo. A idade mediana no momento da internação foi de 9,5 anos, variando de 1,7 a 20,1 anos (IC 95% = 3,0 – 17,1), a mediana do tempo de internação foi de 5,0 dias, variando de 2,0 a 16,0 dias (IC 95% = 3,0 – 9,0). Na Tabela 2 estão os valores de leucometria, PCR e albumina na internação e na alta hospitalar.

De 31 amostras de sangue coletadas para hemocultura, houve positividade em oito (25,8%).

Utilizando a classificação da OMS¹⁴ para estado nutricional de acordo com as faixas etárias, verificou-se que a maioria se encontrava dentro da normalidade segundo os parâmetros avaliados. Não houve diferença entre os grupos em relação ao estado nutricional dos pacientes considerando os parâmetros de IMC, P/E, E/I e P/I.

Sessenta crianças foram randomizadas para compor o grupo controle ou grupo de estudo; destas, vinte e nove crianças do grupo de estudo e trinta e uma do grupo controle foram acompanhadas. Os pacientes permaneceram no estudo durante o período que estiveram em tratamento por neutropenia febril. Foi considerado como DA o último dia de acompanhamento e intervenção cujo período variou de 2 a 16 dias. Como a maioria dos pacientes receberam alta no D8 e D10, foi selecionado o D7 com objetivo de uniformizar o período avaliado para analisar os parâmetros de função intestinal, flatulência, temperatura, náuseas/vômitos, dor relacionada a TGI e aceitação do prébiotico ou maltodextrina.

O hábito intestinal normal, segundo classificação adotada, permitiu observar que as crianças nos dois grupos apresentaram frequências de evacuações semelhantes.

Quanto ao registro de diarreia do D1 ao D7 nos grupos estudo e controle, conforme avaliação seguindo os critérios de Cuppari¹² permite observar que no D4 e D5, o grupo controle apresentou percentual superior de diarreia em relação ao grupo de estudo, sem significância estatística. Nos demais dias é possível observar percentuais de registro de diarreia similares para ambos os grupos.

Quanto a presença de constipação intestinal segundo diretrizes da *American Gastroenterological Association*¹¹ entre D1 e D7 nos grupos de estudo e controle não apresentou resultados estatisticamente significativos.

A queixa de flatulência acima do habitual, conforme questionário aplicado diariamente aos pacientes que estavam sendo submetidos a intervenção, do D1 ao D7, segundo parâmetros adotados presença de *flatus* acima do habitual, a partir do D2 foi registrada maior queixa de flatulência no grupo de estudo.

A presença de náuseas e/ou vômitos do D1 ao D7 registrou relatos se de forma homogênea durante os dias de avaliação tanto para o grupo de estudo como para o grupo controle.

Quanto ao registro de recusa de ingestão da dose diária ofertada de prebiótico ou maltodextrina, do D1 ao D7 no grupo de estudo e no grupo controle, houve aceitação adequada do prébiotico (GE) e maltodextrina (GC). Registrou-se recusa do grupo de estudo (FOS®) no D6 de 1 criança e no grupo controle (Maltodextrina) foi encontrada resistência de aceitação por 3 crianças (D5), 2 crianças (D6) e 1 criança (D7).

Nos dois grupos observou-se diminuição significativa da frequência de febre entre D1 e D2 ($p < 0,001$). Avaliando os registros, é possível descrever que a partir do D4 foi encontrado maior percentual de registro de febre no grupo controle

As medicações utilizadas foram semelhantes em ambos os grupos. O analgésico prescrito diariamente para uso, se necessário, em todos os pacientes e todos os dias foi o paracetamol. Os opióides utilizados foram morfina, codeína e tramadol. O antipirético foi a dipirona; os anti-inflamatórios foram a benzidamina e o cetoprofeno. Como antieméticos foram utilizadas a alizaprida e ondansetrona; como corticoterapia usou-se a hidrocortisona e a dexametasona. Dentre os esquemas de antibioticoterapia utilizados, a cefepima foi utilizada como antibiótico de primeira linha. Outros antimicrobianos utilizados foram: Vancomicina, Metronidazol, Sulfametoxazol/Trimetoprima, Tazobactam, Meropenem e Imipenem, seguindo protocolos institucionais de tratamento de neutropenia febril.

A PCR foi a variável selecionada para avaliar o processo inflamatório, por se tratar de um marcador sensível a processos inflamatórios, no entanto foi

possível observar que o PCR nesse grupo pode estar alterado por uma série de fatores clínicos, dentre eles a própria doença em atividade, que ocasiona aumento dos valores aferidos desse parâmetro adotado. Com isso, é possível observar nos dois grupos, GE e GC, grandes intervalos de confiança o que o torna um marcador de pouca significância estatística.

Considerando que no GE, no momento da alta, um paciente apresentou valor de PCR de 107mg/dl e no GC, no momento do internamento, um paciente apresentou PCR de 81,7mg/dl e um paciente na alta valor de PCR de 151mg/dl o que caracteriza valores bem distintos em relação aos demais pacientes, foi refeita a análise contemplando apenas os pacientes com PCR < 10mg/dl (Gráficos 1 e 2).

Avaliando apenas os pacientes nos grupos que apresentavam valores de PCR < 10mg/dl, após exclusão dos pacientes que apresentavam valores muito distintos dos demais pacientes, foi possível encontrar uma redução dos valores de PCR estatisticamente significativa tanto no grupo controle ($p = 0,003$) assim como no grupo de estudo ($p = 0,02$). No entanto, não foi possível registrar diferença estatística com uma redução dos valores de PCR no grupo que recebeu FOS[®].

DISCUSSÃO

Na literatura não foram encontrados estudos comparativos para a mesma faixa etária, sendo este o primeiro estudo, no Brasil que se tem conhecimento, que avaliou o uso de prebiótico em crianças e adolescentes oncológicas internadas por neutropenia febril. Burigo et al.² avaliou pacientes adultos de uma unidade de Transplante de Medula Óssea investigando o possível efeito bifidogênico do FOS[®] e constatou que esse prebiótico foi capaz de aumentar a

quantidade de bifidobactérias e não promoveu a diminuição do pH fecal. Outro estudo também experimental, coordenado por Boehm¹⁵, avaliou lactentes e estudou os possíveis efeitos da adição de prebióticos em fórmulas lácteas, constatando que essa associação estimulou o crescimento de bifidobactérias e lactobacilos, diminuiu o pH fecal e reduziu significativamente a presença de bactérias patogênicas ao longo do complexo intestinal.

O presente estudo registrou frequências semelhantes entre os grupos em relação à distribuição quanto ao sexo. As medianas de idade nos grupos foram de 11,7 anos no GE e 9,5 anos no GC. No Registro Hospitalar de Câncer do INCA¹⁶ que contemplou análise entre os anos de 1983 a 2005, do total de casos de câncer em crianças e adolescentes, 1.745 foram no sexo masculino (54,5%) e 1.454 no feminino (45,5%), mostrando prevalências similares às descritas nesse estudo.

Em relação à distribuição dos diagnósticos, os pacientes foram classificados por grupos segundo Classificação Internacional do Câncer na Infância¹⁷.

Dos 60 pacientes que participaram do estudo, 50% tinham diagnóstico de leucemia. No grupo de estudo, 55,2% dos pacientes, tinham diagnóstico de leucemias, seguidos de tumores ósseos e sarcomas de partes moles (17,2%), tumores do sistema nervoso central (6,9%). No grupo controle 45,2% apresentaram diagnóstico de leucemias, seguidos de tumores ósseos, linfomas e tumores sistema nervoso simpático (12,9% cada um desses grupos).

Dos 436 casos de cânceres da infância registrados pelo RHC do Hospital Erasto Gaertner entre os anos de 2000 a 2004, as neoplasias mais frequentes foram leucemias (23,1%), linfomas (16,0%) e tumores do SNC (13,1%). Nos adolescentes, os carcinomas e outras neoplasias epiteliais malignas (22,0%), os

linfomas (20,8%) e as leucemias (14,9%) foram as mais frequentes¹⁸. Segundo Parkin et al.¹⁹, as leucemias são o tipo de câncer infantil mais comum em menores de 15 anos, correspondendo entre 25% e 35% de todos os tipos.

Apesar da literatura científica descrever que em média 25% dos cânceres na infância correspondem ao grupo das leucemias, nesse estudo, 50% dos casos tinham diagnóstico de leucemia, o que se explica pelo fato de o tratamento das leucemias ser mais intensivo e realizado com menores valores de leucócitos, com maior possibilidade de desenvolvimento de episódios de neutropenia febril. Han et al.²⁰ em um estudo com 50 crianças com câncer e neutropenia febril, também registraram a leucemia como a doença de base mais comum (70,2%).

Com relação à duração do internamento no presente estudo, os dois grupos apresentaram resultados equivalentes, sendo a mediana de 6,0 dias, variando de 2,0 a 13,0 dias no grupo de estudo e mediana de 5,0 dias, variando de 2,0 a 16,0 dias no grupo controle. Esses dados estão de acordo com a literatura, segundo a qual não se espera que o uso de prebiótico pudesse reduzir o tempo de internamento em pacientes hospitalizados².

Os exames leucometria e contagem de fagócitos (neutrófilos e monócitos), analisados nos dois grupos no momento do internamento e por ocasião da alta hospitalar, mostraram recuperação hematológica, com valores maiores diferentes estatisticamente dos iniciais, resultados esses que atendiam aos critérios de alta para os pacientes estudados.

Quanto à PCR, houve variação dos valores quando considerados os momentos do internamento e da alta hospitalar. Porém, não houve diferença estatística quando comparados o GE e GC. Foi selecionada a proteína C-reativa

(PCR) para avaliar a resposta ao processo inflamatório por ser uma proteína de fase aguda que participa da resposta aguda inata^{21, 22}.

No presente estudo, dos 60 pacientes avaliados no momento da admissão, 44 possuíam valores de PCR elevados, valores esses esperados visto que os pacientes apresentavam processo inflamatório no momento do internamento. Considerando o total de pacientes estudados, 23,3% dos pacientes tiveram aumento do valor de PCR. Ainda, 10% dos pacientes mantiveram os valores normais de PCR durante o período de internação e, conforme esperado, 66,6% dos pacientes apresentaram redução dos valores de PCR, diminuição essa provavelmente relacionada à resolução do processo inflamatório em resposta ao tratamento medicamentoso instituído, conforme citam, de forma análoga, Avabratha et al.²³.

Burigo et al.², em estudo randomizado duplo-cego, com pacientes oncológicos adultos do Serviço de Transplante de Medula Óssea, registraram que os níveis séricos de proteína C-reativa foram superiores no grupo controle, o que indica a ocorrência de processos inflamatórios e maior demanda metabólica neste grupo, sugerindo que a quantidade de bifidobactérias estimuladas pela oferta de prebiótico pode ter favorecido a redução da atividade inflamatória no grupo intervenção.

Quanto a hemocultura, em 16,6% houve positividade considerando os dois grupos, sendo que no grupo de estudo foram registrados 2 casos (6,9%) e no grupo controle, 8 casos (25,8%). Pasqualotto²⁴ relatou que a positividade das hemoculturas está em torno de 30% nos pacientes neutropênicos com febre.

Em relação ao estado nutricional dos pacientes participantes do estudo, no momento do internamento, considerando a faixa etária entre 0 a < 5 anos, de acordo com os parâmetros da OMS¹⁴ (IMC, P/E, P/I e E/I), mais de 73% dos

pacientes estavam dentro dos padrões de normalidade. Dentre os três parâmetros da OMS¹⁴ para a faixa etária entre 5 e \leq 10 anos, dois (P/I e E/I) identificaram mais de 69% de pacientes como eutróficos, porém de acordo com o IMC, o percentual reduziu para 46%. Quanto aos pacientes com idade superior a 10 anos, mais de 84% apresentaram estado nutricional adequado segundo os parâmetros da OMS¹⁴ para a faixa etária (E/I e IMC). Apenas 6,7% dos pacientes estavam com estado nutricional abaixo dos padrões da normalidade.

A desnutrição energético proteica ocorre com maior frequência em crianças com tumores sólidos em estádios avançados, quando comparadas às crianças com doença localizada ou com leucemia. O maior risco para desnutrição, ao diagnóstico ou durante o tratamento, está associado aos tumores gastrintestinais e à terapia muito agressiva. A frequência da desnutrição entre as crianças com leucemia varia bastante entre os países. Alguns autores referem que ela não é frequente, refletindo um curto espaço de tempo entre o início doença e o seu diagnóstico. Porém, nos países em desenvolvimento tem sido diagnosticada desnutrição em 8 a 32% dos pacientes com neoplasias²⁵.

Avaliar e acompanhar a evolução do estado nutricional de pacientes pediátricos com câncer é parte fundamental do tratamento, devido às alterações relacionadas à doença e à terapia antineoplásica. Intervenções nutricionais precoces, considerando o impacto do diagnóstico e dos tratamentos associados sobre esta população objetivam redução dos índices de risco nutricional e desnutrição, e deste modo, melhoram a resposta ao tratamento antineoplásico, além de contribuir para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Garófolo et al.²⁷ descreveram que dentre os pacientes com tumores sólidos os com diagnóstico de tumores do sistema nervoso central foram os que apresentaram maior percentual de desnutrição (27%).

Em relação ao hábito intestinal, 68% do grupo de estudo e 70% do grupo controle apresentaram hábito intestinal normal. Quanto à presença de diarreia, registrou-se 8,0% do grupo de estudo e 9,2% no grupo controle. Os episódios de diarreia podem ter como causas: drogas quimioterápicas utilizadas previamente como citarabina, carboplatina, ciclofosfamida, cisplatina, entre outras. Além de lesões na mucosa intestinal como mucosite, também são citados o consumo alimentar de alimentos ricos em açúcares, a alteração da flora intestinal e focos infecciosos. Segundo Satz et al.²⁸, a diarreia pode surgir tanto por mucosite intestinal como por efeito colinérgico do irinotecan. Esta medicação não foi utilizada na série de pacientes do presente estudo.

Quanto à constipação intestinal, constataram-se 15,2% de episódios no grupo de estudo e 13,5% no grupo controle. A constipação intestinal pode se dar por disfunção do sistema nervoso autônomo causada pelo uso da vincristina, manifestando-se como cólica abdominal, constipação e em casos extremos, íleo paralítico e também por outros diversos fatores, dentre eles o uso de opióide, medicamento utilizado para controle da dor. Essas drogas podem causar um prejuízo na motilidade intestinal e proporcionar a constipação intestinal. No entanto, acredita-se que o FOS[®] promove uma proliferação das bactérias benéficas no tubo intestinal e conseqüentemente pode apresentar melhora na função intestinal, prevenindo a constipação²⁹.

O uso de opióide, prescrição comum no grupo estudado, está associado ao significativo alívio da dor, sintoma esse, presente na maioria dos pacientes estudados. A disfunção intestinal (constipação) é um dos principais efeitos colaterais do uso de opióides. Sua ação decorre do bloqueio no peristaltismo propulsivo do trato gastrointestinal, inibição da secreção de fluídos e íons, aumento da reabsorção intestinal de fluídos, aumento do tônus dos esfíncteres

intestinais e danos ao reflexo da defecação³⁰. No entanto, apesar do uso frequente de opióide, não foi identificada variação significativa quanto à presença de constipação intestinal nos dois grupos estudados.

Quando avaliada a relação dos quadros de constipação intestinal e o uso ou não de opióide, é possível relatar que no GC a maioria dos pacientes, 7 de um total de 8 pacientes com constipação, estavam fazendo uso de algum tipo de opióide, e no GE, 4 pacientes de um total de 8 que apresentaram constipação, não estavam fazendo uso de opióide, no entanto estavam recebendo prebiótico. A literatura sugere que o prebiótico pode auxiliar no controle e regulação da função intestinal^{31, 32}. Todavia, no presente estudo não foi possível constatar melhor controle da função intestinal no grupo que recebeu o FOS[®], ou seja o consumo da fibra não reduziu os episódios de constipação intestinal.

Registrou-se maior incidência de *flatul* no grupo que recebeu prebiótico: 15% do GE e 5,9% do GC, apresentaram flatulência, evento esse comum em pacientes que fazem uso de prébiotico. A flatulência é um sintoma previsto nesse grupo devido à fermentação do *frutooligossacarídeo* ser realizada por bactérias anaeróbicas do cólon, levando à produção de ácido láctico, ácidos graxos de cadeia curta e gases^{33, 34}. O estudo também apontou maior ocorrência de dor relacionada ao TGI no GE, que possivelmente está relacionada a quadros de cólicas abdominais presentes em maior frequência no GE (4,9%) que no GC (0,5%), decorrente do aumento da produção de gases no cólon.

De acordo com os resultados, observou-se redução significativa dos episódios de febre nos dois grupos. Esta redução provavelmente esteja relacionada à intervenção medicamentosa com antibioticoterapia, conforme esperado. Segundo Hughes⁹, os focos infecciosos mais frequentes detectados nos pacientes neutropênicos febris incluem o TGI (boca e tubo digestivo), vias

aéreas superiores e inferiores, a pele e o tecido celular subcutâneo. A comunidade científica descreve que o tratamento empírico inicial deve incluir um antibiótico de amplo espectro, sendo a cefepima utilizada com bons resultados^{35, 36, 37, 38, 39}. No grupo estudado, todos os pacientes receberam cefepima, sendo este o antibiótico de escolha inicial nos serviços onde o ensaio foi aplicado, corroborando desta maneira o relato de Dafna *et al.*⁴⁰ que a descrevem como um dos antibióticos mais utilizados na prática clínica em neutropenia febril.

A partir do D4, observou-se aumento dos episódios de febre, com maior prevalência no grupo controle. No entanto, não foi possível identificar e/ou relacionar o que possa ter ocasionado esses episódios; também não foi possível identificar diferenças estatísticas que possam sugerir que a oferta do FOS[®] tenha prevenido a recorrência dos episódios de hipertermia no GE.

Em um estudo com crianças neutropênicas portadoras de doenças hematológicas/oncológicas, que foram internadas com bacteremia por *Streptococcus viridans* (VSB), verificou-se que o nível de proteína C-reativa estava significativamente aumentado ($p < 0,001$), com fraca correlação positiva com a duração da febre ($r = 0,362$, $p = 0,007$)²⁰.

De acordo com os parâmetros clínicos: controle de temperatura, alteração de prescrição de antibioticoterapia e sintomas gastrointestinais, não foi constatada translocação bacteriana nos pacientes estudados. Por razões econômicas, não foram avaliados outros parâmetros laboratoriais como a Procalcitonina (PCT), Interleucina-6 e coprocultura para confirmar o diagnóstico.

Para Roberfroid *et al.*⁴¹, produtos que causam modificação seletiva na composição da microbiota intestinal, favorecem a normobiose, induzindo a efeitos fisiológicos benéficos no cólon e também nos compartimentos extra-

intestinais, contribuindo para reduzir o risco de disbiose intestinal que está associado a presença de patologias sistêmicas.

Tzounis *et al.*⁴² em seu estudo ofertaram flavonóides de cacau para dois grupos, sendo que o grupo controle recebeu baixas concentrações e o grupo de estudo recebeu alta concentração. O objetivo foi avaliar o potencial prebiótico de flavonóides de cacau em humanos saudáveis durante 4 semanas, através da análise de amostra de fezes e de exames de sangue. No grupo de estudo houve aumento significativo da contagem de *bifidobactérias* e *lactobacilos* e diminuiu significativamente a contagem de *clostridium* nas fezes, além disso, houve redução significativa das concentrações de proteína C-reativa o que sugere os potenciais benefícios prebióticos de alimentos ricos em flavanóides.

A partir dos resultados apresentados nessa pesquisa, a prática dietoterápica com oferta de prébióticos em crianças e adolescentes com câncer internados por neutropenia febril é questionável já que o uso de FOS[®] nesse grupo estudado não resultou em efeitos benéficos, além de ter ocasionado aumento de flatulência nos pacientes que receberam esse tipo de fibra, com maior incidência de desconforto abdominal.

Com isso, neste momento não se indica a uso de frutooligossacarídeo para pacientes pediátricos com diagnóstico de câncer pós-quimioterapia com quadro de neutropenia febril

No entanto, sugere-se que mais estudos contemplando esse perfil de pacientes devam ser realizados, incluindo-se a análise de indicadores diretos, como a avaliação do crescimento de bifidobactérias do tubo intestinal, para conclusões mais precisas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Chu E, De Vita VTJR. Cancer Chemotherapy – Drug Manual. Canadá, 2007.
2. Búrigo T, Fagundes RLM, Trindade EBSM, et al. Ação do prebiótico sobre as proteínas de fase aguda de pacientes com neoplasia hematológica. *Rev Bra Hemato*. 2007;29:130-135.
3. Daly JM, Hoffman K, Lieberman M, Leon P, Redmond, HP, Shou J, et al. Nutritional support in the cancer patient. *JPEN*. 1990;14:244-8.
4. Morais MB, Jacob CMA. O papel dos probióticos e prebióticos na prática pediátrica. *Jornal de Pediatria*. 2006;82:47-52.
5. Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr*, 2002;88:39-49.
6. Chen CC, Walker WA. Probiotics and prebiotics: role in clinical disease states. *Adv Pediatr*. 2005;52:77-113.
7. Búrigo T, Fagundes RLM, Trindade EBSM, et al. Efeito bifidogênico do frutooligossacarídeo na microbiota intestinal de pacientes com neoplasia hematológica. *Rev Nutr*. 2007;20:491-497.
8. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. Creactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*. 2005;112:1428-34.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
10. Maschmeyer G, Ostermann H, Wendt S, Richter G. Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Hematol*. 2003;82:105-17.
11. Locke G R 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology*. 2000;119:1761-6.
12. Cuppari L. Guia de Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto. 1ª Ed. São Paulo: Manole. 2002;p.216.
13. National Center For Health Statistics (NCHS). Growth curves for children birth – 18 years. *Vital and Health Statistics Series*, Washington. 1997;165:78-1650.
14. World Health Organization (WHO). Infants and Children. In: *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Geneva: WHO. 1995;854.
15. Boehm G, Lidestri M, Casetta P, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2002;86:178-181.
16. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: Janeiro, 2008.
17. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. *International Classification of Diseases for Oncology*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2000.
18. Liga Paranaense de Combate ao Câncer. Relatório epidemiológico do Registro Hospitalar de Câncer: 2000 a 2004 [CD--ROM]. Curitiba: Liga Paranaense de Combate ao Câncer, 2007.
19. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B, Young JL. international incidence of childhood cancer. *International Agency for Research on Cancer*, Lyon. 1988;I.
20. Han SB, Bae EY, Lee JW, Lee DG, Chung NG, Jeong DC, Cho B, Kang JH,

- Kim HK. Clinical characteristics and antibiotic susceptibility of viridans streptococcal bacteremia in children with febrile neutropenia. *Infection*. 2013;41:917-24.
21. Shils ME. *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença*. 9 ed. São Paulo: Manole, 2003.
 22. Cukier C, Magnoni D, Alvarez T. *Nutrição Baseada na Fisiologia dos Órgãos e Sistemas*. Sarvier, 1ª Edição. São Paulo, 2005.
 23. Avabratha KS, Rau AT, Venkataravanamma P, Rau A. Significance of C-reactive protein during febrile neutropenia in pediatric malignancies. *Indian Pediatr*. 2009;46:797-9.
 24. Pasqualotto AC. Neutropenia Febril. *Resv Bras Oncologia Clínica*. 2004;1:9-21.
 25. Rickard KA, Grosfeld JL, Coates TD, Weetman R, Baehner RL. Advances in nutrition care of children with neoplastic diseases: a review of treatment, research, and application. *Continuing Educ*. 1986;86:106-76.
 26. Garófolo A, Caran EM, Silva NS, Lopez FA. Prevalência de Desnutrição em Crianças com Tumores Sólidos. *Rev Nutr*. 2005;18:194-00.
 27. Garófolo A, Caran EM, Silva NS, Lopez FA. Prevalência de Desnutrição em Crianças com Tumores Sólidos. *Rev Nutr*. 2005;18:194-00.
 28. Satz LB, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:905-14.
 29. Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol*. 1992;19:566-79.
 30. Ferreira KASL. Controle da constipação relacionada ao uso de opióides. *Dor é coisa séria*. 2007;3.
 31. Agostoni C, Axelsson I, Braegger C. et al. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr*. 2004;38:365–374.
 32. Bloch AS. *Nutrition management of the cancer patient*. Rockville, Maryland, 1990.
 33. Carabin IG, Flamm WG. Evaluation of safety of inulin and oligofructose as dietary fiber. *Reg Toxicol Pharmacol*, New York. 1999;30:268-282.
 34. Chierici R, Fanaro S, Sacconandi D, et al. Advances in the modulation of the microbial ecology of the gut in early infancy. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;441:56-63.
 35. Kutluk T, Kurne O, Akyüz C, et al. Cefepime Vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:284-6.
 36. Engervall P, Kalin M, Dornbusch K, Bjorkholm M. Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenia: a randomized, single-center phase II trial. *J Chemother*. 1999;11:278-86.
 37. Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and empirical therapy for infection in cancer patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2003,p.3442-62.
 38. Muller J, Garami M, Constantin T. Meropenem in the treatment of febrile neutropenic children. *Pediatr Hemat/Oncol*. 2005;22:277-84.
 39. Lopez P, Lopez E. Neutropenia Febril em Pediatria. *Associação Colombiana de Infectologia*. 2008;12:10-14.
 40. Dafna Y, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Dis*. 2007;7:338-348.

41. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010;104:1-63.
42. Tzounis X, Rodriguez-Mateos, A, Vulevic J, Gibson GR, Kwik-Urbe C, Spencer JP. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study¹⁻³. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:62-72.

TABELAS E GRÁFICOS

TABELA 1 – CONTAGENS LEUCOCITÁRIAS, PCR E ALBUMINEMIA NA INTERNAÇÃO E ALTA HOSPITALAR NO GRUPO DE ESTUDO (n = 29)

EXAMES LABORATORIAIS	n	INTERNAÇÃO	ALTA HOSPITALAR	p
Nº de leucócitos	29	600,0 (0-2230)	2830,0 (400-21850)	< 0,001*
Nº de neutrófilos	29	10,0 (0-906)	950,0 (4-16290)	< 0,001*
Nº de monócitos	29	0,0 (0-300)	204,0 (1-13552)	< 0,001*
Nº de fagócitos	29	16,0 (0-906)	1260,0 (4-16471)	< 0,001*
PCR (mg/dL)	29	4,7 (0,1-26)	3,7 (0,3-107)	0,08*
Albumina (g/dL)	29	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,5	0,57**

Nota: *Teste de Wilcoxon **Teste t de Student Dependente
 FONTE: O autora (2014)

TABELA 2 – CONTAGENS LEUCOCITÁRIAS, PCR E ALBUMINEMIA NA INTERNAÇÃO E ALTA HOSPITALAR NO GRUPO CONTROLE

EXAMES LABORATORIAIS	INTERNAÇÃO	ALTA HOSPITALAR	p
Nº de leucócitos	580,0 (100-4260)	3700,0 (790-22900)	< 0,001*
Nº de neutrófilos	26,0 (0-787)	1057,0 (11-19923)	< 0,001*
Nº de monócitos	0,0 (0-1550)	294,0 (1,0-21068)	< 0,001*
Nº de fagócitos	26,0 (0-1730)	1479,0 (29-40991)	< 0,001*
PCR (mg/dL)	6,1 (0,2-81,7)	2,1 (0,3-153)	0,01*
Albumina (g/dL)	3,9 + 0,6	3,8 + 0,5	0,34**

Nota: *Teste de Wilcoxon **Teste t de Student Dependente
 FONTE: O autora (2014)

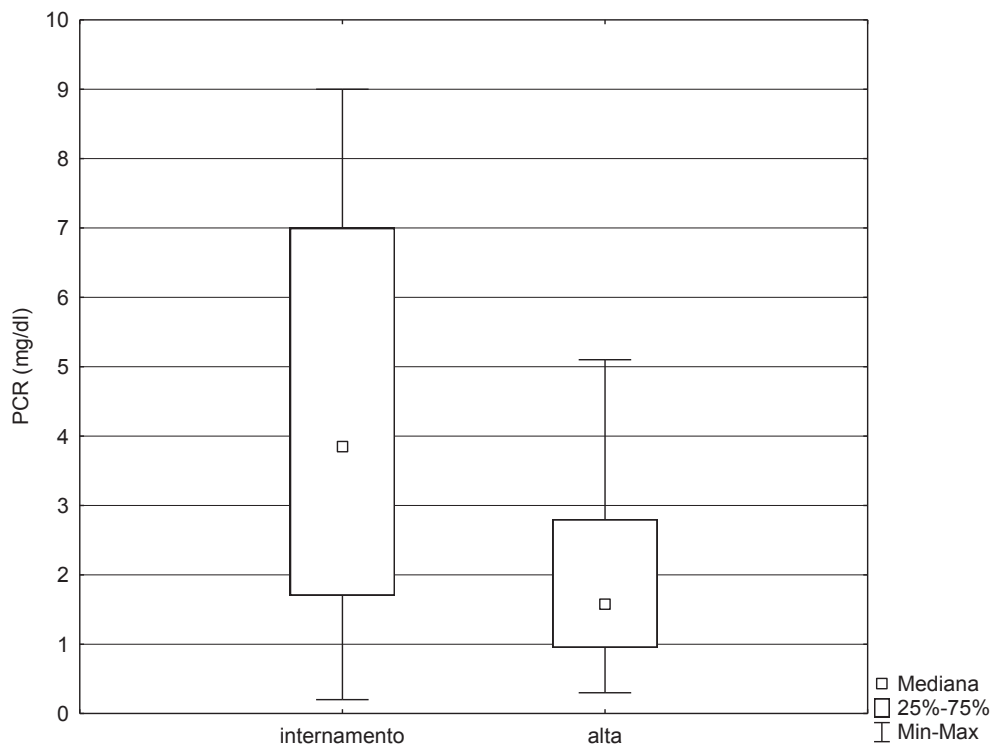


GRÁFICO 1 – VALORES DE PCR < 10mg/dl NO GRUPO CONTROLE NO INTERNAMENTO E NA ALTA

NOTA: $p = 0,003$

FONTE: O autora (2014)

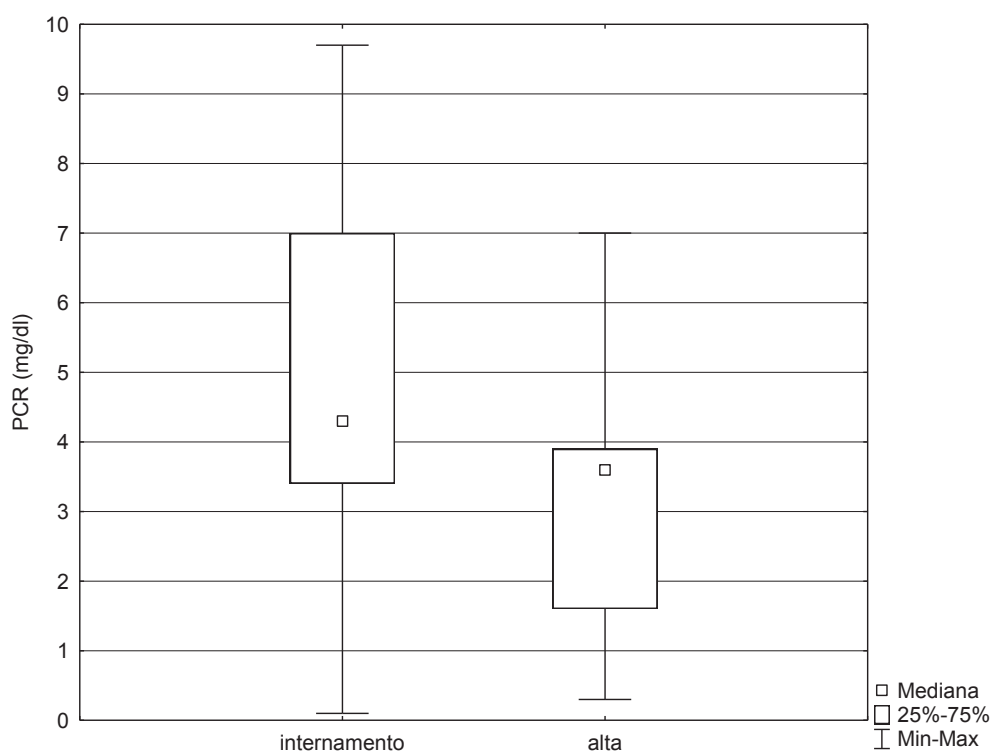


GRÁFICO 2 – VALORES DE PCR < 10mg/dl NO GRUPO ESTUDO NO INTERNAMENTO E NA ALTA

NOTA: $p = 0,02$

FONTE: O autora (2014)

