

Uso de antimicrobianos no tratamento da neutropenia febril em pacientes pediátricos em um hospital de ensino

Camila Santos LIMA¹ , Livia Pena SILVEIRA² , Safira Ranna ALVES¹ , Renata Rezende MENEZES² , Clarice CHEMELLO³ 

¹Residência Multiprofissional em Cuidado Humanizado da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.; ²Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.; ³Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Autor correspondente: Lima CS, caah.lima.97@gmail.com

Submetido em: 28-12-2022 Reapresentado em: 12-07-2023 Aceito em: 24-08-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivos: avaliar a utilização de antimicrobianos para o tratamento de neutropenia febril em pacientes pediátricos. **Métodos:** estudo transversal, retrospectivo e observacional, realizado nas unidades de pediatria de um hospital de ensino, de grande porte, com atenção de média e alta complexidade. Foram incluídos no estudo todos os pacientes com idade entre 28 dias e 17 anos, 11 meses e 29 dias, que apresentaram neutropenia febril e iniciaram algum antimicrobiano venoso no período de janeiro de 2022 a junho de 2022. Os dados foram coletados através dos sistemas disponíveis e foram comparados com o protocolo clínico setorial. **Resultados:** foram incluídos no estudo 40 pacientes, sendo a maioria do sexo masculino e com mediana de idade de 8 anos. Foram encontrados 70 episódios de neutropenia, sendo que 57% estavam em desacordo com o protocolo. As inadequações mais comuns foram o uso de antimicrobianos por tempo superior ao necessário, seguido de descalonamento não realizado após resultado de cultura disponível e antimicrobiano substituído de forma incorreta. Dos antimicrobianos usados, o mais prevalente foi o cefepime, e dos antifúngicos, foi a micafungina. As doses prescritas estavam de acordo com o protocolo, exceto em oito prescrições de dose de ataque de polimixina e uma de teicoplanina. As hemoculturas foram positivas em 25,7% dos casos e os microorganismos mais encontrados foram *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus hominis*. **Conclusão:** foram verificadas altas taxas de não conformidade no uso de antimicrobianos para tratamento da neutropenia febril com o protocolo clínico setorial, apesar de a maioria das prescrições seguir o recomendado quando se tratava do início de tratamento. É imprescindível a adequação das prescrições ao protocolo institucional para que o paciente receba um tratamento eficaz e seguro, evitando a ocorrência de resistência bacteriana pelo uso inadequado dos medicamentos.

Palavras-chave: anti-infecciosos; neutropenia febril; pediatria; protocolo clínico

Use of antimicrobials in the treatment of febrile neutropenia in pediatric patients in a teaching hospital

Abstract

Objectives: to assess the use of antimicrobials for the treatment of febrile neutropenia in pediatric patients **Methods:** a cross-sectional, retrospective and observational study carried out in the pediatric units of a large teaching hospital with high and medium complexity. All patients aged between 28 days and 17 years old, 11 months and 29 days old, who had febrile neutropenia and started a venous antimicrobials, were included in the study. Data were collected using available systems and compared with the sectoral clinical protocol. **Results:** 40 patients were included in the study, most of them male and with a median age of 8 years old. There were 70 episodes of neutropenia, and 57% were in disagreement with the protocol. The most common errors were the use of antimicrobials for longer than necessary, followed by de-escalation not performed after the culture result was available and antimicrobial incorrectly replaced. Considering the antimicrobials, the most prevalent was cefepime, and considering the antifungals, it was micafungin. Prescribed doses were in accordance with protocol, except for eight polymyxin loading dose prescriptions and one teicoplanin loading dose. Blood cultures were positive in 25.7% of cases and the most common microorganisms were *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus hominis*. **Conclusion:** there were high rates of non-compliance in the use of antimicrobials for the treatment of febrile neutropenia with the sectoral clinical protocol, despite the fact that most prescriptions follow what is recommended when it comes to treatment initiation. It is essential to adapt the prescriptions to the institutional protocol so that the patient receives an effective and safe treatment, avoiding the occurrence of bacterial resistance due to the inappropriate use of medicines.

Keywords: anti-infective agents; febrile neutropenia; pediatrics; clinical protocol



Introdução

A neutropenia é definida como uma contagem absoluta de neutrófilos menor do que 1500 células/ μL ou com tendência de queda para esse valor nas próximas horas. Quando os neutrófilos estão abaixo de 100 células/ mm^3 , ela é descrita como neutropenia profunda¹⁻³. As principais causas de neutropenia são síndromes congênitas (como síndrome de Kostmann e síndrome de Shwachman-Diamond), alguns medicamentos específicos (como fenotiazinas, antitireoidianos, cloranfenicol e quimioterapia antineoplásica), deficiência nutricional e doenças virais⁴.

Apesar da neutropenia possuir várias causas, a mais comum é aquela induzida pela quimioterapia, devido à agressividade do tratamento e o comprometimento do sistema imune. Dentre os pacientes que realizam quimioterapia, mais de 80% apresentarão, pelo menos, um pico febril durante o período de neutropenia. Destes, estima-se que 5 a 10% evoluirão para o óbito, mesmo com antibioticoterapia de amplo espectro⁵.

A febre pode ser o único sinal de infecção no paciente neutropênico, já que a neutropenia limita a resposta imune natural do corpo à inflamação e obscurece os sinais e sintomas tradicionais. A neutropenia febril é considerada uma emergência médica e a hospitalização associada ao início imediato de antimicrobianos (ATMs) intravenosos de amplo espectro é a conduta mais adotada^{8,9}.

Os principais ATMs recomendados pelos *guidelines* são aqueles de amplo espectro que possuem atividade também contra *Pseudomonas*, já que esse microrganismo é frequentemente encontrado em ambientes hospitalares e comumente infecta pacientes imunocomprometidos. Os mais citados são cefepime, piperacilina + tazobactam, meropenem e ceftazidima^{3,10,11}.

Em pacientes pediátricos, a febre durante períodos de neutropenia é ainda mais problemática, já que essa população está mais vulnerável às doenças e as suas consequências, sendo o tratamento adequado de extrema importância. O uso de ATMs em crianças deve ser feito com cautela devido à disponibilidade limitada sobre farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e segurança destes. O principal desafio é evitar o tratamento antimicrobiano desnecessário, mas ao mesmo tempo sem restringir o tratamento ao paciente neutropênico, acompanhando de perto a utilização dos ATMs, já que nessa população o efeito adverso do seu uso inadequado é mais grave^{11,12}.

Diante do exposto, é de extrema importância o seguimento de diretrizes clínicas ou protocolos elaborados para guiar as prescrições e o acompanhamento da utilização dos ATMs em crianças para obtenção de melhores desfechos e diminuição da resistência bacteriana. Nesse contexto, o farmacêutico tem papel fundamental na detecção de problemas reais ou potenciais relacionados aos medicamentos, na resolução dos já detectados e na prevenção dos novos. Uma política de gestão do uso de ATMs pode otimizar o uso deles e diminuir a resistência microbiana^{13,14}.

O objetivo desse trabalho foi descrever o uso dos ATMs utilizados para o tratamento de neutropenia febril em pacientes pediátricos e cotejá-lo ao protocolo clínico setorial do hospital e aos resultados das culturas bacterianas, quando essas encontravam-se disponíveis.

Métodos

Desenho do estudo e local

Trata-se de um estudo transversal observacional, com coleta de dados retrospectivos das unidades de pediatria (pronto atendimento, enfermarias e centro de terapia intensiva pediátrico) de um hospital de ensino, de grande porte, com atenção de alta e média complexidade, localizado em Belo Horizonte/Minas Gerais.

População

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com idade entre 28 dias e 17 anos, 11 meses e 29 dias, que apresentaram neutropenia febril e iniciaram algum ATM venoso no período de hospitalização. Também foram incluídos os pacientes desta faixa etária que foram classificados como neutropênicos funcionais pela equipe médica.

Foram excluídos os pacientes que não concluíram o tratamento proposto, que foram transferidos para algum setor considerado inelegível nesse trabalho ou que foram transferidos de instituição.

Definições

Neutropenia foi definida como a contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 500 células/ mm^3 ou menor do que 1000 células/ mm^3 e com previsão de queda nas 48 horas subsequentes e, como febre, a temperatura axilar maior ou igual a 38°C ou maior ou igual a 37,8°C sustentada por mais de 1 hora^{1,6,7}. Essa era a mesma definição apresentada no protocolo clínico setorial.

O paciente classificado como neutropênico funcional era aquele com alterações dos neutrófilos circulantes que, apesar de uma contagem normal de células, apresentava um defeito qualitativo, que resultava em fagocitose deficitária em decorrência da doença hematológica de base^{1,2}.

Coleta de dados

A coleta de dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e farmacoterapêuticos foi realizada no período de 01/01/2022 a 30/06/2022. Foram utilizados como fonte de dados a prescrição eletrônica do paciente, o prontuário eletrônico e os resultados dos exames laboratoriais do hospital estudado.

Todos os ATMs venosos padronizados no hospital foram utilizados na busca, sendo eles: amicacina, amoxicilina + clavulanato, ampicilina, anfotericina B (complexo lipídico, desoxicolato e lipossomal), anidulafungina, azitromicina, cefepime, ceftriaxona, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, ertapenem, fluconazol, gentamicina, imipenem, levofloxacino, linezolida, meropenem, metronizadol, micafungina, oxacilina, piperacilina + tazobactam, polimixina B, teicoplanina, tigeciclina, vancomicina e voriconazol.

Inicialmente, foi feita uma busca dos pacientes que utilizaram os ATMs durante o período citado no sistema de prescrição eletrônica. Em seguida, foi verificado quais destes pacientes estavam neutropênicos (através dos exames laboratoriais) ou que foram classificados como neutropênicos funcionais pela equipe médica e que apresentaram, pelo menos, um pico febril ou que foi detectado algum sinal de infecção (informações encontradas nas evoluções do prontuário eletrônico).

Protocolo clínico setorial

Foi utilizada a diretriz da instituição estudada, denominada PR 037 Protocolo para Manejo do Paciente Neutropênico Febril – Pediatria, 3ª versão, atualizado em novembro/2020. O protocolo apresentava orientações sobre avaliação clínica do paciente, exames que devem ser solicitados e tratamento proposto. O foco deste trabalho foi apenas no tratamento da neutropenia febril.

Após a constatação da febre e da visualização da neutropenia nos exames laboratoriais, o protocolo propunha a utilização de cefepime em monoterapia ou piperacilina-tazobactam como alternativa. Para aqueles pacientes conhecidamente colonizados com bastonetes gram-negativos resistentes era recomendado o uso de meropenem como primeira escolha. Se o paciente preenchesse os critérios da Tabela 1, deveria -se associar vancomicina ou teicoplanina (em casos de alergia à vancomicina ou disfunção renal).

Tabela 1. Critérios para associar vancomicina ao esquema terapêutico inicial

Instabilidade hemodinâmica
Suspeita de infecção associada ao cateter vascular central
Cultura positiva para bactérias gram-positivas ainda não identificadas
Pacientes colonizados por <i>pneumococos</i> resistentes a penicilina ou <i>Staphylococcus aureus</i> meticilina resistente (MRSA)
Presença de lesão de pele
Em casos de pneumonia grave e pneumonia hospitalar

Fonte: PR 037 Protocolo para Manejo do Paciente Neutropênico Febril – Pediatria, 3ª versão, atualizado em novembro/2020

Se houvesse deterioração clínica, além do uso de vancomicina, haveria tratamento adicional para cobertura de gram-negativos, trocando o cefepime (ou piperacilina + tazobactam) por meropenem (nos casos em que o paciente não era colonizado), associando polimixina B ou aminoglicosídeos (gentamicina ou ampicacina) se houvesse instabilidade hemodinâmica.

Na persistência da febre (mantida por 5 a 7 dias após início de antibioticoterapia) em pacientes com alto risco para infecção fúngica invasiva e persistência da neutropenia, deveria ser iniciada terapia antifúngica empírica com micafungina ou anfotericina B complexo lipídico. Na infecção por *Aspergillus* comprovada ou provável, seria utilizado voriconazol ou anfotericina B complexo lipídico (para pacientes menores de 2 anos).

Em relação ao tempo de tratamento, o protocolo orientava suspender a antibioticoterapia empírica para os pacientes com hemocultura negativa em 48h, desde que estivessem afebris por no mínimo 24h e com evidências de recuperação medular (neutrófilos > 500). Para aqueles casos nos quais não há recuperação medular, são divididos dois grupos, baixo risco e alto risco (Tabela 2). Para os pacientes de baixo risco, os ATMs deveriam ser suspensos com 72h se a hemocultura estivesse negativa e não houvesse febre nas últimas 24h, com seguimento cuidadoso. Para os de alto risco, a suspensão dos ATMs ainda era um ponto controverso, mas recomendava-se discutir a suspensão para pacientes afebris há 5 – 7 dias, desde que estivessem com boa evolução clínica e sem complicações.

Se houvesse sinais claros de infecção no paciente neutropênico, mesmo na ausência de febre, as mesmas condutas descritas acima deveriam ser tomadas, com início de antibioticoterapia empírica

após a coleta de amostras para hemocultura, preferencialmente dentro de uma hora após a constatação dos sinais ou do pico febril. Porém, a espera pela coleta dos exames não deveria postergar o início do tratamento. Caso não fosse possível a coleta imediata, a antibioticoterapia seria iniciada mesmo sem a coleta.

Tabela 2. Parâmetros de classificação de risco do paciente

Baixo risco	Alto risco
Portadores de tumor sólido	Leucemia ou linfoma não-Hodgkin e pacientes nos 30 primeiros dias pós transplante de células hematopoiéticas
Pacientes com neutropenia de duração inferior a 7 dias	Contagem de neutrófilos abaixo de 100 células/mm ³ ou neutropenia superior a 7 dias
Neoplasia maligna em remissão	Celulite extensa, bacteremia, pneumonia ou outras infecções graves
Pacientes internados durante o risco da febre	Disfunção orgânica aguda ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica
Ausência de comorbidades	Insuficiência hepática ou renal
Estabilidade clínica	Instabilidade hemodinâmica

Fonte: PR 037 Protocolo para Manejo do Paciente Neutropênico Febril – Pediatria, 3ª versão, atualizado em novembro/2020

Assim que o microrganismo fosse identificado, o tratamento deveria ser direcionado de acordo com o resultado da cultura e do antibiograma, sempre priorizando o ATM de menor espectro, de menor toxicidade e que penetrasse adequadamente no sítio da infecção, quando este fosse identificado.

A modificação da terapia empírica inicial (na ausência de crescimento microbiológico) não deveria ser exclusivamente baseada na persistência da febre, se o paciente estivesse clinicamente estável, pois deveriam ser consideradas outras causas para a febre. Além disso, para crianças que estivessem respondendo à terapia inicial, a dupla cobertura (vancomicina, polimixina e/ou aminoglicosídeos) deveria ser descontinuada em 24 a 72 horas, caso tivessem sido iniciadas e não existisse crescimento microbiológico que justificasse o uso.

Se não houvesse melhora ou ocorresse piora clínica, deveria ser realizada propedêutica extensa e avaliação da ampliação da cobertura para agentes específicos. No crescimento de bastonetes gram negativos resistentes a carbapenêmicos, sugeria-se a alteração do ATM para polimixina B, tigeciclina ou aminoglicosídeos. Para *Enterococcus* resistentes à vancomicina, deveriam ser prescritos linezolida ou daptomicina.

Análise dos dados

Os ATMs usados em cada caso foram comparados com aqueles preconizados no protocolo clínico setorial de neutropenia febril, verificando se a equipe médica seguia as orientações do protocolo ou se havia alguma prática clínica diferente.

Foi realizada uma análise descritiva dos resultados utilizando o programa Microsoft Office Professional Plus 2019.

Considerações éticas

Este trabalho é parte do projeto de pesquisa intitulado “Segurança no processo de utilização de medicamentos com foco em Farmácia Clínica no contexto hospitalar”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-MG) número 80169717.4.0000.5149.



Resultados

Foram incluídos no estudo 40 pacientes, que totalizariam 77 episódios de neutropenia tratados. Durante a verificação dos dados, sete episódios foram excluídos, considerando-se os critérios de exclusão, restando 70 episódios para análise.

A média dos episódios de neutropenia por paciente foi de 1,75. O diagnóstico mais comum foi leucemia e a mediana de idades foi de 8 anos, sendo a maioria dos pacientes do sexo masculino. As características sociodemográficas dos pacientes podem ser visualizadas na Tabela 3.

Tabela 3. Características sociodemográficas dos pacientes de um hospital de ensino localizado em Belo Horizonte/MG incluídos no estudo no período de janeiro/2022 a junho/2022.

Características	Pacientes (n)	Percentual (%)	
Sexo	Feminino	15	37,5
	Masculino	25	62,5
Idade	28 dias a < 2 anos	6	15
	2 anos a < 6 anos	11	27,5
	6 anos a < 12 anos	11	27,5
	12 anos a < 18 anos	12	30
Doença de base	Leucemias e linfomas	24	60
	Tumores sólidos	8	20
	Não neoplasias	8	20

Dos 70 episódios de neutropenia analisados, verificou-se que em 30 (43%) o protocolo foi seguido corretamente, enquanto que em 40 (57%) houve alguma conduta divergente do tratamento proposto.

Dentre aqueles tratamentos considerados incorretos, a não conformidade mais comum foi o uso de ATM por tempo superior ao necessário, seguido de descalonamento não realizado após resultado de cultura disponível e ATM substituído de forma incorreta (Tabela 4).

Tabela 4. Não conformidades observadas na prescrição do tratamento de neutropenia de pacientes de um hospital de ensino localizado em Belo Horizonte/MG incluídos no estudo no período de janeiro/2022 a junho/2022.

Erro	Total	Percentual
Uso de ATM por tempo superior ao necessário	11	27,5%
Descalonamento não realizado após cultura disponível	8	20,0%
ATM trocado de forma incorreta	7	17,5%
Meropenem prescrito como primeira escolha em paciente não colonizado	4	10%
Não prescrito meropenem para paciente colonizado	2	5%
Associado ATM sem paciente apresentar critérios	2	5%
Ausência de antifúngico em paciente com critérios para associá-lo	1	2,5%
Necessidade de adição de ATM	1	2,5%
Iniciado antifúngico em desacordo com o recomendado	1	2,5%
Uso de ATM não citado em protocolo	1	2,5%
Microrganismo resistente ao ATM usado	1	2,5%
ATM suspenso antes do tempo previsto	1	2,5%

Em relação aos ATMs usados, o mais comum foi o cefepime (45%), e na sequência meropenem (23%) e vancomicina (18%). Dos antifúngicos, o mais usado foi a micafungina (54%), seguido do fluconazol (27%), voriconazol (14%) e anfotericina B complexo lipídico (5%).

O cefepime foi o fármaco de primeira escolha em 85,7% dos casos, meropenem em 8,6%, piperacilina + tazobactam em 4,3% e amoxicilina + clavulanato em 1,4%. A vancomicina já foi associada ao esquema no início do tratamento em 10% deles. Com relação aos antifúngicos, o de primeira escolha mais comum foi a micafungina (57,1%), depois o fluconazol (35,7%) e o voriconazol (7,2%).

As doses prescritas estavam de acordo com o protocolo, exceto em oito prescrições de polimixina, nas quais não foram feitas as doses de ataque, como determinava o protocolo, e uma prescrição de teicoplanina, que permaneceu na dose de ataque mesmo quando já deveria ter sido prescrita a dose de manutenção indicada no protocolo.

Apesar de terem sido coletados exames em todos os casos, foram identificadas apenas 20 hemoculturas positivas, sendo duas consideradas como contaminação. As 18 hemoculturas restantes caracterizaram 25,7% do total de neutropenias.

Isolaram-se 22 microrganismos, sendo 12 gram-negativos e 10 gram-positivos. Dentre os gram-negativos, os mais comuns foram *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*. Já entre os gram-positivos os mais comuns foram *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus hominis*, sendo cada uma delas isoladas duas vezes. O perfil de sensibilidade delas pode ser visto na Tabela 5.

Além dessas bactérias, encontrou-se uma *Pseudomonas putida* sensível apenas a polimixina B e uma *Klebsiella pneumoniae* sensível apenas a ceftazidima + avibactam, ambas gram-negativas.

Discussão

A neutropenia febril está associada a um aumento do tempo de internação, do custo e da mortalidade. Embora as infecções sejam diagnosticadas somente em 20 a 30% dos pacientes, estudos mostram uma taxa de mortalidade de 75% antes do início do ATM. Esse alto risco de morbimortalidade exige a administração imediata de ATMs de amplo espectro assim que detectada a febre¹⁵. Nesse trabalho, a maioria das prescrições iniciais para tratamento da neutropenia febril estava em consonância com o protocolo setorial, sendo 77,1% de prescrições de monoterapia com cefepime. Apenas em 8,6% dos episódios foi prescrita a terapia combinada de cefepime com vancomicina, sendo que nestes casos havia suspeita de infecção da pele (5,7%) ou do cateter (2,9%). Esses resultados foram semelhantes aos encontrados por Reinecke *et al.*, com monoterapia com cefepime em 80% e terapia combinada com cefepime e vancomicina ou aminoglicosídeos em 8%¹⁶. No nosso trabalho não houve combinação de cefepime com aminoglicosídeos em dupla terapia.

Com relação à adequação do tratamento, a divergência mais frequentemente encontrada foi o uso de ATM por tempo superior ao necessário. O uso inadequado de ATMs pode levar a uma série de problemas, incluindo resistência bacteriana, aumento da incidência de reações adversas e dos custos hospitalares¹⁷. Já a falha relacionada à suspensão do fármaco precocemente ocorreu apenas uma vez, confirmando essa tendência em prolongar o tratamento de forma desnecessária. Alguns fatores que poderiam

Tabela 5. Perfil de sensibilidade e resistência das principais bactérias isoladas de pacientes de um hospital de ensino localizado em Belo Horizonte/MG incluídos no estudo no período de janeiro/2022 a junho/2022

Bactéria	Sensibilidade	Resistência
<i>Escherichia coli</i>	Cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, ertapenem, meropenem e piperacilina + tazobactam	Amoxicilina + clavulanato, ciprofloxacino, gentamicina e sulfametoxazol + trimetoprima
<i>Escherichia coli</i>	Ceftazidima + avibactam	Resistente ao restante
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Meropenem	Intermediário a aztreonam, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacino, imipenem e piperacilina + tazobactam
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Meropenem	Intermediário a aztreonam, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacino, imipenem e piperacilina + tazobactam
<i>Serratia marcescens</i>	Ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, ertapenem e meropenem	Amoxicilina + clavulanato e sulfametoxazol + trimetoprima
<i>Serratia marcescens</i>	Cefepime, ceftazidima + avibactam, ceftriaxona, ciprofloxacino, ertapenem, gentamicina, meropenem e piperacilina + tazobactam	Amoxicilina + clavulanato
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Clindamicina, rifampicina e vancomicina	Oxacilina e sulfametoxazol + trimetoprima
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Rifampicina e vancomicina	Clindamicina, gentamicina, levofloxacino e oxacilina
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Vancomicina	Clindamicina, gentamicina, levofloxacino, oxacilina, rifampicina e sulfametoxazol + trimetoprima
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Rifampicina e vancomicina	Clindamicina, gentamicina, levofloxacino, oxacilina, rifampicina e sulfametoxazol + trimetoprima
<i>Staphylococcus hominis</i>	Clindamicina, oxacilina, rifampicina e sulfametoxazol + trimetoprima	Intermediário a levofloxacino
<i>Staphylococcus hominis</i>	Rifampicina, vancomicina e sulfametoxazol + trimetoprima	Clindamicina e oxacilina

explicar essa tendência seriam a gravidade da neutropenia, o medo das complicações da infecção e por se tratar de pacientes pediátricos, que são um grupo mais susceptível a infecções devido a imaturidade do sistema imunológico. Todos esses fatores contribuem para um uso inadequado dos medicamentos^{12,18}. É importante reduzir o tempo de uso dos ATMs, pois um tratamento mais prolongado pode gerar um maior risco à segurança do paciente¹⁹.

Em 20% dos casos, o descalonamento não foi realizado após o resultado da cultura estar disponível, o que levou ao uso indevido de fármacos de amplo espectro. O descalonamento de ATMs guiado por cultura reduz a taxa de resistência bacteriana, o tempo de internação, o custo com a internação e a mortalidade²⁰. Um erro semelhante ocorreu quando o ATM foi substituído de maneira incorreta, considerando apenas a persistência da febre como critério de troca, sendo que em pacientes clinicamente estáveis e com boa evolução clínica, a febre não deve ser o único fator para a troca, visto que pacientes neutropênicos podem ter outras causas de febre. A modificação do esquema inicial ocorreu em 34,3% dos casos. Reinecke *et al.*, em um estudo similar, encontraram uma taxa de modificação do esquema inicial de 18%. De acordo com os resultados preliminares, os principais motivos foram a classificação do patógeno e a descoberta de foco abdominal¹⁶. Essa diferença nos resultados encontrados quanto a modificação da farmacoterapia pode ser explicada pelo elevado índice de não conformidades relacionado a mudança de ATM (17,5%).

Meropenem foi prescrito como primeira escolha em pacientes não colonizados por bactérias gram negativas multirresistentes em 10% dos casos. O uso excessivo de meropenem leva a um aumento da prevalência de bactérias resistentes, como a Enterobacteriaceae resistente a carbapenêmicos. Estudos mostram que agentes que possuem cobertura contra *Pseudomonas aeruginosa* são eficazes para o tratamento das infecções na neutropenia febril e que a piperacilina + tazobactam não apresenta maiores taxas de falhas terapêuticas, apresentando eficácia, segurança e menor risco de efeitos adversos quando comparada ao meropenem^{21,22}.

Outra divergência encontrada foi a associação de ATM sem a devida identificação dos critérios, sendo que em todos os casos foi associada vancomicina posterior ao início do tratamento com outros medicamentos. As taxas de infecção e de colonização por *Enterococcus* resistentes à vancomicina vêm aumentando na última década, levando ao aumento no tempo de internação hospitalar, no custo da hospitalização e na mortalidade. Karandikar *et al.* mostraram que uma diretriz com estratificação de risco empírico reduz a exposição à vancomicina e diminui a incidência de infecção e de colonização por *Enterococcus* resistentes à vancomicina¹⁵. O protocolo clínico setorial da instituição onde foi realizado este trabalho apresentava estratificação semelhante, com a indicação de critérios para que fosse iniciado o fármaco de forma adequada.

Oposto ao relatado acima, observou-se um caso em que havia a necessidade de inclusão da vancomicina no esquema terapêutico, a qual não foi prescrita, podendo levar a prejuízos no tratamento, já que, na suspeita da presença de bactérias gram-positivas, a farmacoterapia inicial deveria ser complementada. Por outro lado, o ATM prescrito inicialmente poderia não combater o microrganismo, levando ao não controle da infecção e ao desenvolvimento de resistência bacteriana⁸.

Um paciente utilizou como primeira escolha amoxicilina + clavulanato, que não era citado no protocolo da instituição, tampouco recomendado pelas principais diretrizes que tratam de neutropenia, por não possuir cobertura contra *Pseudomonas*^{3,5,10,11}. Nesse estudo, 37,5% das bactérias apresentaram resistência a amoxicilina + clavulanato, sendo que, 33,3% destas eram resistentes a apenas a este fármaco.

Observou-se o uso de um ATM em uma criança, mesmo após o resultado da cultura disponível indicando que o microrganismo causador da infecção era resistente ao fármaco inicialmente prescrito. A resistência microbiana está relacionada a falhas no tratamento e a infecções recorrentes, ocasionando um aumento nas taxas de morbidade e de mortalidade, quando o ATM usado não é eficaz no combate à bactéria²³.

Em relação aos antifúngicos, um paciente apresentou critérios para iniciá-los e não recebeu o medicamento. Em outro caso, foi iniciado um antifúngico em desacordo com o recomendado. Conforme exposto no protocolo e em estudos anteriores, o antifúngico deveria ser iniciado em pacientes de alto risco que apresentem neutropenia febril persistente, após 96 horas de febre sem resposta aos ATMs de amplo espectro usados. As equinocandinas são recomendadas como primeira linha, com risco de mortalidade e de efeitos adversos reduzidos, sendo a caspofungina a mais indicada para pacientes pediátricos²⁴. O protocolo aconselhava o uso da micafungina, pois a caspofungina não era padronizada na instituição.

No que se refere às doses, a única discordância encontrada foi em relação à dose de ataque. Para a polimixina B se faz necessária uma dose de ataque para que as concentrações plasmáticas sejam atingidas mais rapidamente e ela possa exercer o seu efeito terapêutico em tempo hábil, principalmente para aqueles pacientes em estado mais crítico. As taxas de sobrevida foram correlacionadas com as taxas de dose de ataque apropriadas e a duração adequada do tratamento. Uma subdosagem pode levar a falhas no tratamento, maus resultados e potencial desenvolvimento de resistência bacteriana²⁵⁻²⁷. A teicoplanina também necessita de uma dose de ataque de 12mg/Kg, de 12/12h por 3 doses, seguida de uma dose de manutenção de 6mg/kg, de 24/24h, conforme orientações do protocolo, mostradas na Tabela 5. Uma paciente que utilizou o medicamento permaneceu com a dose de ataque por 4 dias, um total de 8 doses. Apesar de ser considerado errado pelo protocolo, estudos mostram que o prolongamento da dose de ataque pode ser benéfico para o combate das infecções, principalmente em casos mais graves^{28,29}.

Resultados positivos de hemocultura ocorreram em 25,7% dos episódios de neutropenia, sendo 54,5% microrganismos gram-negativos. Alali et al. encontraram hemocultura positiva em 21,4% e 54% de patógenos gram-positivos³⁰. Estudos demonstram que nas últimas décadas houve um aumento de bactérias gram positivas e que essa tendência pode alterar o perfil inicial de escolha dos ATMs futuramente^{2,16}. Não há dados anteriores de patógenos na instituição citada nesse trabalho para que possa ser feita uma comparação com os estudos já publicados na literatura, mas verifica-se valores bem próximos de gram-positivos e negativos.

A maioria dos patógenos detectados possui sensibilidade aos ATMs descritos no protocolo, principalmente ao cefepime e à vancomicina, que são os mais utilizados no início do tratamento. Observa-se que poucos microrganismos possuem resistência aos principais ATMs, como é o caso da *Escherichia coli* e da *Klebsiella pneumoniae* sensíveis apenas a ceftazidima + avibactam, a *Pseudomonas putida* sensível apenas a polimixina B e as *Pseudomonas aeruginosas*, sensíveis apenas ao meropenem. É importante os médicos seguirem as recomendações do protocolo, pois ele é adaptado à realidade da instituição, promovendo o uso correto dos ATMs e evitando a seleção de bactérias resistentes. Um estudo feito por Scheler et al. verificou que mais de 90% dos hospitais de câncer da Europa possuem protocolo interno de manejo e gestão da neutropenia¹⁹.

Diretrizes atuais recomendam que os pacientes neutropênicos sejam monitorados constantemente e que, na presença de um pico febril, o ATM seja administrado dentro da primeira hora, a fim de melhorar o atendimento e minimizar resultados adversos. Reconhecidamente, esse grupo de pacientes está em risco de complicações relacionadas à infecção devido ao seu estado imunocomprometido⁹. Devido à complexidade desses pacientes e à urgência em se iniciar o ATM,

o farmacêutico desempenha um papel fundamental na revisão das prescrições, orientações aos pacientes, acompanhantes e outros profissionais de saúde e na participação em discussões de casos clínicos. O acompanhamento farmacoterapêutico mostrou uma redução no uso de ATMs inadequados e desnecessários, nos erros de dosagem e nos gastos hospitalares^{31,32}.

O principal objetivo do farmacêutico durante o uso do ATM é melhorar os resultados do tratamento e amenizar e reduzir as consequências dessa utilização. Esse profissional auxilia em todas as etapas, desde a auditoria de prescrições, otimização de dose e de duração e na terapia de sequenciamento oral, as atividades contempladas no *Antimicrobial Stewardship Program*, sendo auditoria das prescrições médicas, otimização de dose e de duração e na terapia de sequenciamento oral³³.

O presente estudo apresentou algumas limitações, como a análise do protocolo clínico institucional, que é atualizado apenas a cada dois anos, podendo ocasionar, em alguns momentos, informações desatualizadas, como no caso da dose de ataque da teicoplanina. Além disso, pelo fato de ser um estudo retrospectivo, os dados incompletos de prontuários médicos, bem como a carência de informações sobre mudanças na farmacoterapia podem impactar na avaliação farmacêutica do uso dos ATMs para tratamento da neutropenia febril em pacientes pediátricos.

Conclusão

Apesar de a maioria das prescrições seguir o recomendado quando se trata de início de tratamento, foram verificadas altas taxas de não conformidade do uso de ATMs para tratamento da neutropenia febril com o protocolo clínico setorial do hospital estudado. É imprescindível a adequação das prescrições ao protocolo institucional, para que o paciente receba um tratamento eficaz e seguro, evitando a ocorrência de resistência bacteriana pelo uso inadequado dos ATMs. Além disso, é reforça-se a realização de culturas para a adequação do tratamento, se necessário.

A atualização do protocolo institucional também é um aspecto relevante. A presença do farmacêutico nos processos relativos aos ATMs é fundamental para realizar o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes em uso desses medicamentos e indicar eventuais dados novos na literatura, contribuindo para uma utilização adequada e segura.

Fontes de financiamento

O estudo não recebeu nenhum tipo de financiamento para sua realização.

Colaboradores

CSL, LPS e SRA participaram da concepção do projeto, análise e interpretação dos dados; CSL, LPS, SRA, RRM e CC participaram da redação do artigo e revisão crítica do conteúdo intelectual. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos colegas e pacientes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais pelo incentivo a este estudo.



Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

- Ahmed NM, Palazzi DL. Evaluation of children with non-chemotherapy-induced neutropenia and fever-UpToDate [Internet]. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-children-with-non-chemotherapy-induced-neutropenia-and-fever?topicRef=6051&source=see_
- Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Pediatr Rev*. 2018 Jun 22;14(3):204–9.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Vol. 52, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2011.
- Frater JL. How I investigate neutropenia. Vol. 42, *International Journal of Laboratory Hematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 121–32.
- Silva D, Barreto J, Córdoba J, et al. Diretrizes para o manejo inicial da neutropenia febril, após quimioterapia, em crianças e adolescentes com câncer. Departamento Científico de Oncologia. 2018.
- Fernandes T. Atualização de condutas em pediatria. Sociedade de Pediatria de São Paulo. 2019.
- Febre em lactentes e crianças: Fisiopatologia e manejo [Internet]. 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management/print?search=definitionoffeverinchildren&...1/31www.uptodate.com>
- Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. Vol. 31, *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 35–40.
- Roseland J. Improving Antibiotic Timing in Febrile Neutropenia for Pediatric Oncology Patients with a Central Line. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2021 May 1;38(3):185–9.
- Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in pediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. Vol. 22, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2021. p. e270–80.
- Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Journal Of Clinical Oncology Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35:2082–94. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016>.
- Kebede HK, Gesesew HA, Woldehaimanot TE, et al. Antimicrobial use in paediatric patients in a teaching hospital in Ethiopia. *PLoS One*. 2017 Mar 1;12(3).
- Religioni U, Pakulska T. Rational drug use in hospital settings—areas that can be changed. *J Med Econ*. 2020 Oct 2;23(10):1205–8.
- Wang H, Wang H, Yu X, et al. Impact of antimicrobial stewardship managed by clinical pharmacists on antibiotic use and drug resistance in a Chinese hospital, 2010-2016: A retrospective observational study. *BMJ Open*. 2019 Aug 1;9(8).
- Karandikar M v., Milliren CE, Zabolian R, et al. Limiting vancomycin exposure in pediatric oncology patients with febrile neutropenia may be associated with decreased vancomycin-resistant enterococcus incidence. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(4):428–36.
- Reinecke J, Lowas S, Snowden J, et al. Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in Pediatric Leukemia Patients With Febrile Neutropenia [Internet]. 2018. Available from: www.jpho-online.com
- Yang J, Zheng L, Guan YY, et al. Drug and therapeutics committee interventions in managing irrational drug use and antimicrobial stewardship in China. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 22;13.
- Machowska A, Lundborg CS. Drivers of irrational use of antibiotics in Europe. Vol. 16, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2019.
- Scheler M, Lehrnbecher T, Groll AH, et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection*. 2020 Aug 1;48(4):607–18.
- Wu CT, Chen CL, Lee HY, et al. Decreased antimicrobial resistance and defined daily doses after implementation of a clinical culture-guided antimicrobial stewardship program in a local hospital. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017 Dec 1;50(6):846–56.
- Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, et al. A prospective randomized trial comparing piperacillin/tazobactam with meropenem as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic children and adolescents with hematologic and malignant disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jun 1;64(6).
- Rosanova MT, Cuellar-Pompa L, Lede R. Eficacia y seguridad del tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam como monoterapia en episodios de neutropenia y fiebre en niños con cáncer: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38 (4): 488-494
- Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, et al. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020 Dec 3;21(12).
- Yamashita C, Takesue Y, Matsumoto K, et al. Echinocandins versus non-echinocandins for empirical antifungal therapy in patients with hematological disease with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2020 Jun 1;26(6):596–603.
- Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, et al. Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. Vol. 9, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. Oxford University Press; 2019. p. 56–66.
- Sathyapalan DT, James J, Sudhir S, et al. Antimicrobial stewardship and its impact on the changing epidemiology of



- polymyxin use in a south indian healthcare setting. *Antibiotics.* 2021 May 1;10(5).
27. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, *et al.* International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy.* 2019 Jan 1;39(1):10–39.
 28. Pea F. Teicoplanin and therapeutic drug monitoring: An update for optimal use in different patient populations. Vol. 26, *Journal of Infection and Chemotherapy.* Elsevier B.V.; 2020. p. 900–7.
 29. Kim SH, Kang CI, Huh K, *et al.* Evaluating the optimal dose of teicoplanin with therapeutic drug monitoring: not too high for adverse event, not too low for treatment efficacy. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2019 Nov 1;38(11):2113–20.
 30. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, *et al.* Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes [Internet]. 2020. Available from: www.jpho-online.com
 31. MacMillan KM, MacInnis M, Fitzpatrick E, *et al.* Evaluation of a pharmacist-led antimicrobial stewardship service in a pediatric emergency department. *Int J Clin Pharm.* 2019 Dec 1;41(6):1592–8.
 32. Pharm Sci PJ, Tian J, Wang MM, *et al.* Effect of pharmacist interventions on antibiotic use in the general pediatric ward. 2020;33(3):1389–95.
 33. Parente DM, Morton J. Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. Vol. 102, *Medical Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2018. p. 929–36.

