

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ESTUDO PILOTO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS EM  
NEUTROPENIA FEBRIL NA ONCOLOGIA PEDIÁTRICA**

Daiane Bovolini Mainardi

Porto Alegre, junho de 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ESTUDO PILOTO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS EM  
NEUTROPENIA FEBRIL NA ONCOLOGIA PEDIÁTRICA**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como  
requisito para obtenção de título de farmacêutico pelo  
curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul.**

Daiane Bovolini Mainardi

Orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup>. Denise Bueno

Co-orientadora: Gabriella Calvi Sampaio

Porto Alegre, junho de 2013.

## ARTIGO

### ESTUDO PILOTO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS EM NEUTROPENIA FEBRIL NA ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

TRIAL STUDY OF USE OF ANTIMICROBIALS IN FEBRILE NEUTROPENIA IN PEDIATRIC ONCOLOGY

Daiane Bovolini Mainardi<sup>1</sup>, Gabriella Calvi Sampaio<sup>2</sup>, Denise Bueno<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica de Farmácia - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup> Farmacêutica, aluna de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica

<sup>3</sup> Professora Associada do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos - Faculdade de Farmácia, Universidade federal do Rio Grande do Sul

Endereço para correspondência:

Denise Bueno, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>.

Departamento de Produção e Controle de Medicamentos

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Avenida Ipiranga, 2752

Porto Alegre, RS – Brasil

CEP: 90.610-000

Telefone: (51) 3316-5305

Fax: (51) 3316-5437

e-mail: [denise.bueno@ufrgs.br](mailto:denise.bueno@ufrgs.br)

## RESUMO

**Introdução:** as infecções oportunistas são as grandes responsáveis pelo aumento da morbimortalidade de pacientes oncológicos que evoluem a neutropenia febril e seu manejo é geralmente realizado através da utilização de antimicrobianos de amplo espectro.

**Método:** estudo transversal, descritivo, com análise de prontuários eletrônicos de pacientes internados na unidade de oncologia pediátrica de um hospital universitário de Porto Alegre. Foram analisados os prontuários de pacientes com idades entre 0 e 18 anos, que apresentaram neutropenia em algum momento da internação. Para a análise dos dados foram utilizados parâmetros como idade, sexo, principal doença associada à internação, período de internação, número de internações anteriores, dados da quimioterapia anterior, indicação de filgrastima, utilização de antimicrobianos e realização de exames laboratoriais. Também foi verificada a condição do paciente na alta.

**Resultados:** das vinte internações analisadas, a neoplasia mais prevalente no estudo foi a Leucemia Linfoblástica Aguda, em 55% dos casos. As causas de internação mais frequentes foram febre e neutropenia e os medicamentos antimicrobianos mais utilizados foram Cefepime (80%) e Sulfametoxazol + Trimetoprima (95%). Os exames mais encontrados foram hemocultura (85%), urocultura (80%) e raio X de tórax (70%).

**Conclusão:** a neutropenia febril é um quadro grave na oncologia pediátrica. Estudos de utilização de medicamentos antimicrobianos, ainda pouco realizados nesta população, auxiliam os profissionais de saúde no manejo adequado desta condição, que é a principal responsável por morbidade e mortalidade em crianças com câncer.

**Palavra-chave:** Neoplasias, Pediatria, Neutropenia, Antimicrobianos.

## ABSTRACT

**Introduction:** opportunist infections are significant causes of morbidity and mortality among cancer patients who develop febrile neutropenia. The management of this is usually done through the use of broad-spectrum antimicrobials.

**Method:** descriptive study, compliance with admitted patients using electronic medical record analysis of the university hospital pediatric oncology unit of Porto Alegre. Were analyzed patients medical records aged 0 to 18 years old, which presented neutropenia at sometime during hospitalization. For data analysis parameters such as age, sex, main disease associated to hospitalization, length of hospitalized patient, number of previous hospitalizations, previous chemotherapy data, filgrastim indication, antimicrobials use and laboratory examinations were used. Also the condition and patient outcome at discharge was verified.

**Results:** we results demonstrate that the most dominant cancer from twenty analyzed inpatient admission, with 55 % of the cases, was acute lymphoblastic leukemia. The most frequent hospitalization causes were fever and neutropenia and antimicrobial drugs most applied were Cefepime (80%) and Sulfamethoxazole + Trimethoprim (95%). At exams were found more frequently blood cultures (85%), urine culture (80%) and chest X-ray (70%).

**Conclusion:** febrile neutropenia is a several condition in pediatric oncology. Studies of antimicrobial drugs utilization is important. Clinical investigators and health care professionals should be encouraged to conduct further research in pediatric oncology.

**Keywords:** Neoplasms, Pediatrics, Neutropenia, Anti-infective agents.

## INTRODUÇÃO

Os estudos de utilização de medicamentos (EUM) têm como objetivo conhecer e avaliar de que forma os medicamentos estão sendo utilizados, descrever padrões de uso em instituições, constatar variações nos perfis terapêuticos no decorrer do tempo, detectar o uso inadequado de medicamentos, entre outros (1).

A prescrição de medicamentos em pediatria segue os mesmos critérios da prescrição adotada para adultos, embora não haja evidências suficientes para garantir os riscos e benefícios de adotar as mesmas metodologias terapêuticas. Deve-se levar em consideração as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas não só entre adultos e crianças, mas também nas fases do desenvolvimento infantil (2). Desta forma, vemos a necessidade de realização de EUM na população pediátrica, especialmente na pediatria oncológica, na qual as crianças são expostas a um grande número de medicamentos citotóxicos, ficando vulneráveis ao aparecimento de reações adversas e infecções. As infecções são as grandes responsáveis pelo aumento de morbi-mortalidade em crianças com câncer, sendo o uso adequado de medicamentos antimicrobianos um fator de grande importância neste contexto.

O câncer infantil corresponde a um grupo de várias doenças que têm em comum a proliferação descontrolada de células anormais e pode ocorrer em qualquer local do organismo. As neoplasias comumente encontradas em crianças e adolescentes são as leucemias, os tumores de sistema nervoso central e os linfomas. De maneira menos prevalente, as crianças também podem apresentar neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, osteossarcoma, dentre outros (3).

O câncer infantil é um evento raro, sendo que a probabilidade de uma criança desenvolver esta doença até os 20 anos de idade é de aproximadamente 0,3% (4). No Brasil, a mortalidade por câncer em crianças e adolescentes correspondeu a 8% de todos os óbitos em 2005, sendo considerada a segunda causa de morte nessa faixa etária. É importante ressaltar que os dados de mortalidade devem incluir os relacionados com a própria doença de base e também os relacionados ao tratamento (5).

O tratamento pode ser composto por quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia, os quais são aplicados dependendo de fatores como o tipo e extensão da doença (6). A quimioterapia interfere no processo de crescimento e divisão celular, e por não apresentar alta especificidade destrói indistintamente células normais e neoplásicas, podendo ocasionar danos às células de rápida divisão do tecido hematopoiético (7). Este tratamento, através da ação citotóxica direta, suprime a habilidade da medula em manter uma adequada produção de neutrófilos e reduz a atividade fagocitária dos polimorfonucleares circulantes, podendo resultar em uma complicação denominada Neutropenia Febril (NF), cuja incidência varia de 10 a 50% para pacientes com neoplasia sólida e até 80% para indivíduos com neoplasias hematológicas (8).

A neutropenia refere-se à contagem total de neutrófilos  $< 500/\mu\text{L}$  ou  $< 1.000/\mu\text{L}$ , com previsão de queda nos dois dias consecutivos. A gravidade da neutropenia quanto ao risco de infecção relaciona-se com o número total de neutrófilos, sendo considerado maior o risco infeccioso naquela em que há uma contagem global  $\leq 100$  neutrófilos/ $\mu\text{L}$ . No contexto da neutropenia, entende-se por febre uma medida única de temperatura oral  $\geq 38,3$  °C, ou uma temperatura  $\geq 38$  °C por 1 hora contínua ou em dois episódios com intervalo de, pelo menos, 12 horas (9).

Nos últimos anos, diversos *guidelines* têm tentado fornecer diretrizes seguras para o diagnóstico e tratamento dos pacientes oncológicos pediátricos com NF. A importância justifica-se, pois essas afecções constituem a principal causa de mortalidade em crianças com câncer e o principal motivo de indicação de terapia intensiva (10). As infecções bacterianas e fúngicas são as mais comumente observadas e constituem um problema importante em todo sistema de saúde, com altas implicações econômicas (11).

O manejo dos episódios de NF é realizado através do uso de medicamentos antimicrobianos. Estes podem ser utilizados de maneira específica para tratar infecções documentadas, como terapia empírica para infecções suspeitas ou ainda de modo profilático, sendo este último menos utilizado em crianças devido a incerteza de sua eficácia (11,12).

A maioria dos episódios de NF é tratada empiricamente com antimicrobianos de amplo espectro, sem identificação do sítio ou agente etiológico, como febre de origem indeterminada (10). Este tratamento deve levar em consideração fatores como o esquema de utilização (terapia combinada ou monoterapia), via de administração (parenteral, sequencial, ou seja, de via intravenosa para oral, ou oral), local do tratamento (hospitalar ou domiciliar) e classificação de risco do paciente (baixo ou alto risco). O uso empírico de antimicrobianos deve basear-se em uma estatística epidemiológica local, pois os agentes podem variar entre diferentes instituições e em períodos distintos no mesmo local (4).

Em crianças com NF não existe consenso em relação à classificação de risco (11). A abordagem terapêutica do paciente neutropênico febril deve vislumbrar uma ação multifatorial. Esta deve ir desde a antibioticoterapia adequada até a utilização de fatores que implementam a imunidade e auxiliam no controle de danos relacionados à patologia de base, doenças concomitantes e a quimioterapia (10).

Este estudo tem como objetivo verificar a forma como está sendo realizado o manejo da NF e infecções nos pacientes da oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

## MÉTODOS

O delineamento deste estudo é observacional, transversal, descritivo, com análise de prontuários eletrônicos de pacientes internados na unidade de oncologia pediátrica do HCPA. A coleta dos dados foi realizada no mês de abril de 2013.

A consulta foi realizada *online* através do sistema Aplicativo de Gestão Hospitalar (AGH), sem a presença do paciente e/ou responsável. Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre 0 e 18 anos, internados na unidade de oncologia pediátrica do HCPA, que apresentaram neutropenia em algum momento da internação. Foi utilizado como critério de exclusão do estudo pacientes ambulatoriais e que realizaram transplante de medula óssea há menos de dois meses.

Foi avaliado todo o período de internação do paciente, da baixa na unidade de oncologia pediátrica até a alta da mesma unidade. Para a análise dos dados foram utilizados os seguintes parâmetros: idade, sexo, etnia, local de residência, tipo de financiamento utilizado, principal doença associada (em relação ao CID) à internação hospitalar, período de internação, número de internações anteriores, dados da quimioterapia anterior e indicação de filgrastima, utilização de antimicrobianos (fármaco, dose, esquema de administração, via de administração, duração do uso, motivo do uso) durante a internação, realização de exames laboratoriais e seus resultados e a condição e encaminhamento do paciente na alta hospitalar. Os dados foram coletados utilizando instrumento de coleta elaborado para este fim e armazenados e analisados no programa Excel.

O projeto foi submetido e aprovado pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do HCPA sob o número 12-0518. Anexo a ele foi submetido e assinado o Termo de Compromisso para Utilização de Dados.

## RESULTADOS

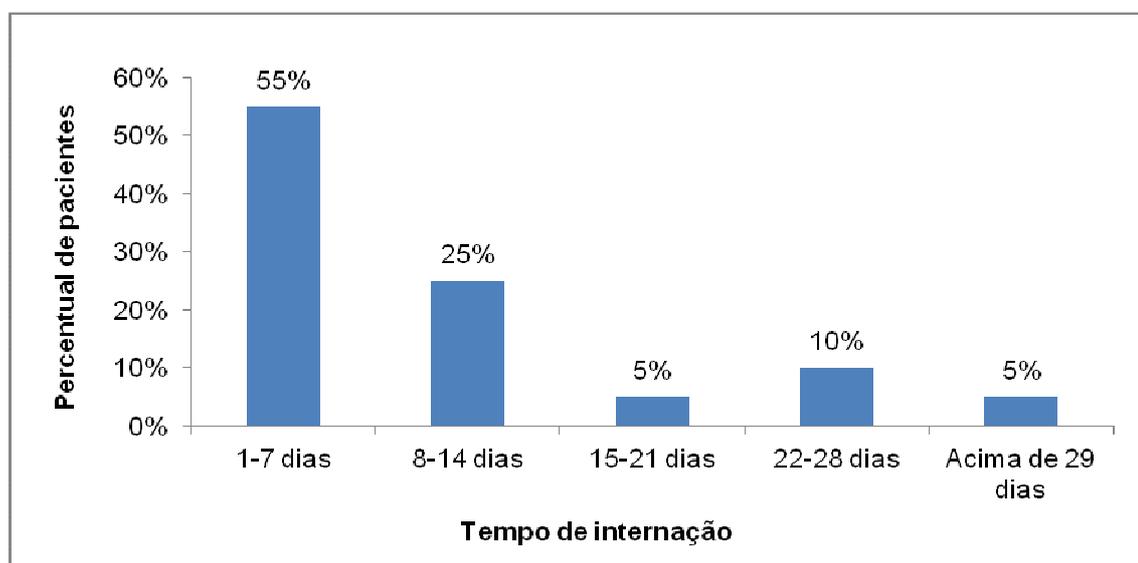
Foram analisadas 20 internações na unidade de oncologia pediátrica do HCPA, sendo 11 pacientes do sexo masculino (55%) e 9 do sexo feminino (45%). A idade variou entre 6 meses e 17 anos, tendo como média 6,82 anos (DP 4,91).

A neoplasia encontrada com maior prevalência no estudo foi Leucemia Linfoblástica Aguda, em 55% dos casos, seguida por Leucemia Mielóide Aguda com 10% dos casos, por Neoplasia Maligna do Cerebelo com 10% dos casos e Tumor de Willms, com 10% dos casos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Patologia de base.

CID	Neoplasia	Número de casos	%
91.0	Leucemia Linfoblástica Aguda	11	55
92.0	Leucemia Mielóide Aguda	2	10
71.6	Neoplasia Maligna do Cerebelo	2	10
64.0	Tumor de Willms	2	10
31.8	Lesão Invasiva do Seio da Face	1	5
69.6	Neoplasia Maligna da Órbita	1	5
69.9	Neoplasia Maligna do Olho, não especificado	1	5

Dentre as internações, 5% foram consideradas como a primeira do paciente. A frequência das internações por paciente variou de 0 a 23, apresentando média de 9,35 internações (DP 6,14). O tempo de duração da última internação em dias está expresso na figura 1.



**Figura 1.** Tempo de internação dos pacientes em dias.

As causas de internação variaram conforme mostra a Tabela 2, sendo que 13 pacientes evoluíram a NF (65%), 1 evoluiu a neutropenia afebril (5%) e os demais a pancitopenia febril (10%) ou afebril (20%).

**Tabela 2.** Causas de internação e evolução de pacientes neutropênicos e pancitopênicos internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<b>Causa de internação</b>	<b>Evolução</b>	<b>Número de casos</b>
Febre e neutropenia	Neutropenia febril	7
Febre	Neutropenia febril	3
Febre e infecção oportunista	Neutropenia febril	1
Herpes Zoster	Neutropenia febril	1
Febre após quimioterapia	Neutropenia febril	1
Febre após quimioterapia	Neutropenia afebril	1
Febre e pancitopenia	Pancitopenia febril	2
Realização de quimioterapia	Pancitopenia afebril	2
Neutropenia e plaquetopenia	Pancitopenia afebril	1
Pancitopenia e plaquetopenia	Pancitopenia afebril	1

Todos os pacientes receberam antimicrobianos durante sua internação. Os mais utilizados foram Cefepime (80%) e Sulfametoxazol+Trimetoprima (95%). A associação de antimicrobianos mais frequentemente utilizada foi Cefepime acompanhado de Sulfametoxazol+Trimetoprima (30%), conforme ilustrado na Tabela 3.

**Tabela 3.** Tratamentos antimicrobianos utilizados em pacientes pediátricos neutropênicos e pancitopênicos internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Antimicrobianos	Número de casos	%
Cefepime/Sulfametoxazol+Trimetoprima	6	30
Cefepime/Sulfametoxazol+Trimetoprima/Aciclovir	2	10
Cefepime/Sulfametoxazol+Trimetoprima/Cefuroxima	2	10
Cefepime/Sulfametoxazol+Trimetoprima/Fluconazol	2	10
Sulfametoxazol+Trimetoprima	2	10
Cefepime/Sulfametoxazol+Trimetoprima/Aciclovir/Fluconazol	1	5
Cefepime/Sulfametoxazol+Trimetoprima/Ciprofloxacino/Oxacilina	1	5
Cefepime/Sulfametoxazol+Trimetoprima/Metronidazol	1	5
Cefepime/Azitromicina/Fluconazol/Metronidazol/Oxiconazol/Piperacilina+Tazobactan	1	5
Cefuroxima/Sulfametoxazol+Trimetoprima/Vancomicina/Metronidazol/Fluconazol	1	5
Sulfametoxazol+Trimetoprima/Vancomicina	1	5

Ocorreram alterações na escolha inicial do protocolo antimicrobiano em cinco casos. No primeiro, a Vancomicina foi substituída por Cefepime devido ao relato prévio de alergia; no segundo, Cefepime foi substituído por Piperacilina+Tazobactan devido a novos picos febris; no terceiro e quarto casos, Cefepime foi substituído por Piperacilina+Tazobactan e Vancomicina, posteriormente houve nova troca, de Piperacilina+Tazobactan por Meropenem, devido a um dos pacientes continuar com febre e mucosite e o outro por apresentar novos picos febris e piorar a neutropenia; e no último caso houve troca de Cefepime por Piperacilina+Tazobactam devido a presença de *Staphylococcus* sp. coagulase negativa.

Para acompanhamento dos pacientes neutropênicos foram utilizados exames para avaliação do quadro clínico. Dentre os mais realizados encontram-se a hemocultura (85%), urocultura (80%), raio X de tórax (70%) e culturais específicos, como antígeno coagulante galactomanana (15%). Além disso, 4 pacientes (20%) fizeram teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Apenas um paciente não realizou nenhum exame. Somente quatro exames apresentaram resultado positivo: um para *Bordetella* sp, outro para *Klebsiella oxytoca*, e dois para *Staphylococcus* sp. coagulase negativa.

Apenas dois pacientes (10%) utilizaram filgrastima após a quimioterapia na internação anterior para profilaxia de febre e neutropenia.

Todos os pacientes receberam alta, sendo que 85% foram encaminhados ao ambulatório do HCPA e 15% encaminhados a médico externo ao hospital. Não ocorreram óbitos durante o período do estudo e nenhum paciente necessitou de cuidados da UTI como consequência de complicações infecciosas.

## DISCUSSÃO

A neoplasia mais prevalente encontrada neste estudo foi a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) em 55% dos casos, resultado que condiz com a realidade mundial, onde a LLA é a neoplasia infantil mais frequente, sendo responsável por um terço dos tumores malignos em crianças. Representa 75% de todas as leucemias agudas infantis, tendo pico de prevalência entre 2 a 5 anos de idade com frequência discretamente maior em meninos e na raça branca (13).

Na oncologia as internações podem ser recorrentes, dependendo da resposta fisiológica de cada paciente ao tratamento, e ao próprio tratamento, visto que alguns são preferencialmente realizados durante a internação. Os resultados obtidos demonstraram uma média de 9,35 internações por paciente, podendo-se observar desta forma este número de reinternações. A causa de internação mais frequente neste estudo foi febre e neutropenia. A neutropenia comumente está acompanhada de quadros febris, podendo levar a infecções bacterianas e/ou fúngicas, sendo uma complicação importante em pacientes da oncologia pediátrica (14).

A NF configura emergência médica e faz com que o uso de antimicrobianos durante a internação seja elevado e justificado. O tratamento geralmente tem duração de 10 a 14 dias, influenciando desta forma no tempo de internação hospitalar. Recomenda-se que o tratamento seja mantido até que haja sinais de recuperação medular e o paciente esteja afebril por no mínimo 24h à 48h (8). Levando-se em consideração esta informação, o tempo de internação observado no estudo foi relativamente menor para 55% dos pacientes (1-7 dias). Isto pode ter ocorrido pois alguns pacientes não apresentaram febre durante a internação, necessitando menor tempo de tratamento com antimicrobianos.

Atualmente, a monoterapia com antimicrobianos de amplo espectro vem sendo utilizada, apesar da terapia combinada de betalactâmicos e aminoglicosídeos ainda ser bastante aplicada (4). Geralmente, os pacientes são tratados com uma cefalosporina de quarta geração (cefepime), uma penicilina com ação antipseudomonas (piperacilina+tazobactam) ou um carbapenêmico (imipenem ou meropenem), dependendo da flora microbiológica à qual o paciente está exposto (10).

Segundo o protocolo de neutropenia febril utilizado pelo HCPA, os pacientes de alto risco devem receber antibioticoterapia intravenosa com cefepime e deve-se considerar a adição de vancomicina em casos especiais. Para pacientes de baixo risco, deve-se considerar antibioticoterapia oral com amoxicilina/clavulanato e ciprofloxacina, geralmente em nível ambulatorial, após a internação hospitalar. Em caso de piora clínica após 24 horas de observação deve-se trocar a terapia oral pela intravenosa (15). Em nosso estudo o cefepime foi utilizado pela via intravenosa em 80% dos pacientes. Este dado está de acordo com o preconizado pelo protocolo, visto que em pediatria não há consenso para classificação em baixo ou alto risco.

Modificações na terapêutica empírica inicial podem ser consideradas quando há risco de infecção com organismos resistentes, particularmente se a condição do paciente for instável ou se os resultados de cultura de sangue forem positivas. Estes incluem: *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (MRSA), enterococo resistente à vancomicina (VRE), bactérias gram negativas de espectro estendido produtoras de  $\beta$ -lactamase (ESBL) e organismos produtores de carbapenemase, incluindo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). A adição de vancomicina a terapia inicial é indicada apenas em situações especiais, tais como instabilidade hemodinâmica, suspeita de infecção relacionada a cateteres venosos, pneumonia e infecção de pele ou partes moles (8). A vancomicina deve ser descontinuada se a infecção por gram positivos não for confirmada após 48-72 horas do início do medicamento. Espera-se que de 2 a 7 dias em tratamento antimicrobiano o paciente volte ao estado afebril, sendo necessário um tempo mínimo de três dias para avaliação da eficácia da terapia (4). Neste estudo, dois pacientes utilizaram vancomicina em associação com outros antimicrobianos desde o início da terapia, sendo que um apresentou hemocultura com resultado positivo para *Staphylococcus* sp. coagulase negativa. Os dados coletados do outro paciente não possibilitaram a elucidação da indicação prescritiva. Outros dois pacientes tiveram prescrição de vancomicina após o início da terapia, visto que um continuou com picos febris e mucosite e o outro apresentou hemocultura com resultado positivo para *Staphylococcus* sp.coagulase negativa. Todos os pacientes que utilizaram a vancomicina ficaram afebris antes de sete dias de terapia, conforme preconiza a literatura.

Após 5 a 7 dias, em caso de persistência de febre, recomenda-se a introdução de terapia antifúngica adequada. A duração da terapia antifúngica com um foco documentado de infecção é determinada pelo local da infecção, resposta clínica e o agente patogênico identificado. Quando a fonte da febre é desconhecida, a terapia antifúngica deve continuar até a resolução da febre e recuperação da neutropenia (16). Todos os pacientes (cinco) que utilizaram fluconazol, o fizeram como medida profilática, sendo dois durante toda a internação e três que iniciaram após 7 dias de internação, até remissão da febre como preconizado por Palazzi (2011). A inclusão de metronidazol é indicada na presença de sintomas gastrointestinais (diarréia ou suspeita de tífite) (15). No estudo, três pacientes utilizaram metronidazol, pois

apresentaram distúrbios gastrointestinais, estando de acordo com o protocolo. Tratamento antiviral é indicado apenas se houver evidência clínica ou laboratorial de doença viral ativa (16). Três pacientes utilizaram o antiviral aciclovir, um deles como medida profilática e os outros dois devido à evidência clínica de infecção por herpes.

O uso de terapia antimicrobiana profilática em pacientes imunodeprimidos é uma prática bastante comum. A associação de sulfametoxazol+trimetoprima é considerada eficaz na redução das taxas de NF, principalmente em pacientes em tratamento de leucemia que apresentam neutropenia prolongada (17). Alguns estudos demonstraram o efeito benéfico da utilização de sulfametoxazol+trimetoprima para a prevenção de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e toxoplasmose, além da prevenção de infecções bacterianas durante o curso da quimioterapia (18,19,20). No HCPA, praticamente todos os pacientes que iniciaram quimioterapia receberam sulfametoxazol+trimetoprima na forma de suspensão oral ou de comprimido, sendo que apenas um paciente do estudo não recebeu este antimicrobiano. A principal preocupação com a utilização de profilaxia antimicrobiana é a possibilidade de desenvolvimento de agentes patogênicos resistentes, colocando, assim, o paciente em risco de uma futura infecção com um microrganismo resistente (21).

Sejam quais forem as propostas de escalonamento, deve-se manter a persistência na tentativa de identificação etiológica do agente em questão por meio de exames microbiológicos (10). Segundo a *Infectious Diseases Society of America*, os testes laboratoriais devem incluir um hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos e plaquetas, a medição dos níveis séricos de creatinina e uréia no sangue e dosagem de eletrólitos, enzimas transaminases hepáticas e bilirrubina total para análise do paciente. Os exames microbiológicos mais preconizados para detecção de patógenos são: hemocultura em duas amostras de veias periféricas, em sítios diferentes, e se houver cateter venoso central, uma das amostras deve ser colhida do mesmo e a outra de veia periférica; urocultura, reservada a pacientes com sintomas urinários, presença de sonda vesical, submetidos a procedimento urinário invasivo ou ausência de controle esfinteriano; radiografia de tórax, limitada a pacientes com sinais ou sintomas respiratórios. Culturais específicos serão realizados quando clinicamente indicado, se houver sinais de infecção localizada (22). Estes exames indicados pela literatura foram os mais frequentemente realizados nos pacientes neste estudo.

Infecção clinicamente documentada costuma ocorrer em 20 a 30% dos indivíduos com NF. Os sítios mais comuns de infecção são trato gastrointestinal, o aparelho respiratório e a pele (8). Somente 4 exames tiveram infecção documentada no estudo, representando 20% dos pacientes, dado que está de acordo com a referência encontrada.

Na maioria dos hospitais onde ocorre o manejo de pacientes neutropênicos febris, o germe mais comumente isolado em hemoculturas é o *Staphylococcus* sp. coagulase-negativo, seguido por bactérias da família Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., entre outras), bactérias gram-negativas não-fermentadoras (*Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas* sp.) e outras bactérias gram-positivas (*Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp. e *Staphylococcus aureus*) (8).

Estudos citam os seguintes patógenos como sendo mais frequentes nesta população de pacientes: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* sp. coagulase-negativo (8). Os perfis dos microorganismos identificados pelas hemoculturas que positivaram ao longo da pesquisa foram semelhantes aos agentes infecciosos mais frequentes nesta população de pacientes, segundo dados da literatura internacional, assim como dos dados locais, ou seja, do controle de infecção hospitalar do HCPA. Nas duas hemoculturas positivas encontradas, os microorganismos identificados foram determinantes para a troca do antimicrobiano empírico inicial. Além disso, quatro pacientes (20%) fizeram teste de sensibilidade aos antimicrobianos, sendo que em dois casos houve a troca da terapia antimicrobiana a partir do resultado deste teste. O teste de sensibilidade aos antimicrobianos é importante porque além de orientar a escolha da terapia antimicrobiana mais adequada, ele representa uma importante ferramenta no monitoramento da evolução da resistência bacteriana e age também como um método auxiliar na implantação de medidas de controle que evitem a disseminação de bactérias multirresistentes (23).

Estudos sobre a utilização profilática de fatores estimuladores de colônias de granulócitos após a quimioterapia mostraram redução do risco de neutropenia febril e infecção documentada, reduzindo significativamente as causas de mortalidade e ao mesmo tempo melhorando a entrega da dose de quimioterapia (24). Segundo a *Infectious Diseases Society of America*, o uso profilático deve ser considerado apenas para pacientes nos quais o risco previsto de febre e neutropenia é maior que 20% (8). Apenas dois pacientes utilizaram esta terapia neste estudo.

A neutropenia febril é um quadro grave na oncologia pediátrica. Estudos de utilização de medicamentos antimicrobianos, ainda pouco realizados nesta população, auxiliam os profissionais de saúde no manejo adequado desta condição, que é a principal responsável por morbidade e mortalidade em crianças com câncer.

Este trabalho apresentou dificuldade na inclusão de um maior número de pacientes com internação decorrente de neutropenia febril, o que justifica novos estudos na área.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Melo DO, Ribeiro E, Storpirtis S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. Rev Bras Cienc Farm. 2006;42(4):475-85.
- (2) Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP, Fagundes EDT. A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. Rev Assoc Med Bras. 2012;58(1):82-7.
- (3) Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Gráfica Flama; 2011.
- (4) Cagol AR, Castro Junior CG, Martins MC, Machado AL, Ribeiro RC, Gregianin LJ, et al. Oral vs. intravenous empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients receiving childhood cancer chemotherapy. J Pediatr (Rio J). 2009 Nov-Dec;85(6):531-5.
- (5) Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: Gráfica Esdeva; 2008.
- (6) Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica [internet]. São Paulo; [acesso em 2013 mai 10]. Disponível em: <http://www.sobo.org.br>.
- (7) Bonassa EMA. Enfermagem em Terapêutica Oncológica. 3ª. ed. São Paulo: Atheneu; 2005:538p.
- (8) Rosa RG. Impacto da aderência ao programa de controle de antimicrobianos na mortalidade de pacientes com neutropenia febril [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina; 2012.
- (9) Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Ann Hematol. 2003 Oct;82 Suppl 2:S105-17.
- (10) Mendes AV, Sapolnik R, Mendonca N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. J Pediatr (Rio J). 2007 May;83(2 Suppl):S54-63.
- (11) Ammann RA, Tissing WJ, Phillips B. Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia. Curr Opin Infect Dis. 2012 Jun;25(3):258-65.
- (12) Diorio C, Tomlinson D, Boydell KM, Regier DA, Ethier MC, Alli A, et al. Attitudes toward infection prophylaxis in pediatric oncology: a qualitative approach. PLoS One. 2012;7(10):e47815.
- (13) Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Aug;23(4):655-74.
- (14) Santolaya ME. Supportive care in children. Curr Opin Oncol. 2010 Jul;22(4):323-9.

- (15) Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Protocolo Neutropenia Febril [impresso]. Porto Alegre; 2012.
- (16) Palazzi DL. The use of antimicrobial agents in children with fever during chemotherapy-induced neutropenia: the importance of risk stratification. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Oct;30(10):887-90.
- (17) Stoll P. Impacto da implantação da unidade de ambiente protegido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina; 2009.
- (18) Lehrnbecher T, Laws HJ, Boehm A, Dworzak M, Janssen G, Simon A, et al. Compliance with anti-infective preventive measures: A multicentre survey among paediatric oncology patients. *Eur J Cancer*. 2008 Sep;44(13):1861-5.
- (19) El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis*. 1999 Oct;29(4):775-83.
- (20) Chuu WM, Catlett JP, Perry DJ, Geddes LG, Levit PD, Levy CS, et al. Concurrent *Pneumocystis carinii* and cytomegalovirus pneumonia after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999 May;23(10):1087-9.
- (21) Alexander S, Nieder M, Zerr DM, Fisher BT, Dvorak CC, Sung L. Prevention of bacterial infection in pediatric oncology: what do we know, what can we learn? *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jul 15;59(1):16-20.
- (22) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93.
- (23) Sharma P, Kaur P, Aggarwal A. *Staphylococcus aureus*- the predominant pathogen in the neonatal ICU of a tertiary care hospital in amritsar, India. *J Clin Diagn Res*. 2013 Jan;7(1):66-9.
- (24) Lyman GH, Rolston KV. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2010 May;6(3):149-52.