

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Impacto da Aderência ao Programa de Controle de Antimicrobianos na  
Mortalidade de Pacientes com Neutropenia Febril**

Regis Goulart Rosa

Orientador: Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani  
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre

2012

## CIP - Catalogação na Publicação

Rosa, Regis

Impacto da Aderência ao Programa de Controle de Antimicrobianos na Mortalidade de Pacientes com Neutropenia Febril / Regis Rosa. -- 2012.  
64 f.

Orientador: Luciano Goldani.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Programa de Controle de Antimicrobianos. 2. Neutropenia Febril. I. Goldani, Luciano, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Dedicatória**

À minha esposa Alcina Barros, pelo apoio e compreensão e ao meu pai Adenil Silveira da Rosa, pelo exemplo de vida.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani, pela seriedade e estímulo na realização deste projeto.

Ao Dr. Rodrigo Pires dos Santos pela assistência na elaboração e condução da pesquisa.

Ao grupo de coletadores de dados, Dr. Cícero Baldim, Dr. Jorge Auzani, Dr. Fernando Soliman e Dra. Luciana Harlacher pelo empenho prestado a este estudo.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e, em especial, o Serviço de Hematologia e a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar pelo apoio dado à realização da coorte.

Ao Dr. Maicon Falavigna e aos estatísticos do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo auxílio na elaboração estatística e análise dos dados.

A todos os pacientes pela participação no estudo.

Aos meus pais, Adenil Silveira da Rosa e Telma Goulart Rosa, pelo constante incentivo à educação.

## Resumo

Terapia empírica com antimicrobiano de amplo espectro faz parte do manejo inicial padrão de pacientes com neutropenia febril (NF). Evidências suficientes de quais esquemas antibióticos devem ser inicialmente prescritos já existem; embora, nenhum estudo randomizado tenha avaliado se a aderência a programas de controle de antimicrobianos (PCAs) resulta em diminuição das taxas de mortalidade por esta síndrome. No presente estudo de coorte prospectivo, realizado em um hospital terciário no período de outubro de 2009 a agosto de 2011, avaliou-se o impacto da aderência ao PCA, aferida através da prescrição antimicrobiana inicial, na mortalidade em 295 episódios de NF (em 145 indivíduos adultos) que necessitaram de tratamento endovenoso hospitalar. Após análise multivariada através de regressão de Cox, incluindo outros preditores de mortalidade, a aderência ao PCA mostrou-se fator de proteção independente para morte 28 dias após início do episódio de NF (razão de hazard ajustada[HR], 0.29; intervalo de confiança de 95% [IC 95%], 0.11 a 0.72). Os fatores de risco encontrados para a não-aderência ao PCA foram presença de hipotensão (risco relativo ajustado[RR], 1.90; IC 95%, 1.37 a 2.63), diarreia (RR, 2.13; IC 95%, 1.66 a 2.73), dor perianal (RR, 2.08; IC 95%, 1.54 a 2.82), suspeita de foco infeccioso em cavidade oral (RR, 2.45; IC 95%, 1.75 a 3.43) e manifestações cutâneas de infecção (RR, 2.34; IC 95%, 1.81 a 3.04). A escolha antimicrobiana inicial é particularmente importante no manejo inicial do paciente com febre em vigência de neutropenia; a aderência ao PCA, que preconiza o uso racional de antibióticos, mostrou ser efetiva na redução de mortalidade durante o curso da doença. A presença de fatores modificadores da terapia inicial representa risco para não-adesão ao programa de controle de antimicrobianos.

**PALAVRAS-CHAVE:** neutropenia febril; aderência; programa de controle de antimicrobianos; política de antibióticos; mortalidade.

## **Abstract**

Empirical therapy with broad-spectrum antimicrobial is part of the initial management of patients with febrile neutropenia (FN). Enough evidence on which antibiotics schemes should be initially prescribed already exists; however, no randomized study has evaluated whether adherence to antimicrobial stewardship programs (ASPs) results in lower rates of mortality from this syndrome. In the present prospective cohort study performed in a tertiary hospital, from October 2009 to August 2011, we evaluated the impact of adherence to ASP, measured by initial antimicrobial prescribing, in mortality of 295 episodes of FN (in 145 adults) that required intravenous inpatient treatment. After multivariate analysis through Cox regression, including other predictors of mortality, adherence to ASP proved to be an independent protective factor for death 28 days after the beginning of the episode of FN (adjusted hazard ratio [HR], 0.29; 95% confidence interval [95% CI], 0.11 to 0.72). The risk factors found to noncompliance to ASP were presence of hypotension (adjusted relative risk [RR], 1.90; 95% CI, 1.37 to 2.63), diarrhea (RR, 2.13; 95% CI, 1.66 to 2.73), perianal pain (RR, 2.08; 95% CI, 1.54 to 2.82), suspected source of infection in oral cavity (RR, 2.45; 95% CI 1.75 to 3.43) and cutaneous manifestations of infection (RR, 2.34; 95% CI, 1.81 to 3.04). The choice of antimicrobial is particularly important in the initial management of patients with fever in the presence of neutropenia; the adherence to ASP, which calls for rational use of antibiotics, was effective in reducing mortality during the course of the disease. The presence of signs or symptoms that demand changes in the initial therapy poses risks to non-adherence to the antimicrobial management program.

**KEYWORDS:** febrile neutropenia; adherence; compliance; antimicrobial stewardship program; antimicrobial management program; antibiotic control program; antibiotic policy; mortality.



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b>	Microorganismos Isolados de Pacientes com Neutropenia Febril de Alto Risco e a Influência da Profilaxia Antibacteriana no Perfil dos Germes Isolados .....	18
<b>Tabela 2.</b>	Escore MASCC .....	21

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b>	Severidade da Neutropenia e Risco de Infecção .....	16
<b>Figura 2.</b>	Algoritmo de Decisão do Local de Tratamento e da Via de Administração dos Antimicrobianos em Neutropenia Febril .....	22
<b>Figura 3.</b>	Manejo Inicial da Neutropenia Febril .....	25
<b>Figura 4.</b>	Processo de Prescrição de Antibióticos e Estratégias de Controle de Antimicrobianos .....	30

## **Lista de Abreviaturas**

NF	Neutropenia Febril
FN	Febrile Neutropenia
PCA	Programa de Controle de Antimicrobianos
ASP	Antimicrobial Stewardship Program
PMNs	Polimorfonucleares
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
FDA	Food and Drug Administration

## Sumário

1. Introdução .....	12
2. Revisão da Literatura .....	14
2.1. Definição .....	14
2.2. Fisiopatogenia .....	14
2.3. Aspectos Microbiológicos .....	16
2.4. Quadro Clínico e Prognóstico .....	18
2.5. Estratificação de Risco .....	19
2.6. Tratamento .....	22
2.6.1. Antibioticoterapia Inicial .....	22
2.6.2. Tempo de Tratamento .....	24
2.6.3. Mudanças no Esquema Antimicrobiano Inicial .....	26
2.7. Profilaxias .....	27
2.7.1. Profilaxia Antifúngica .....	27
2.7.2. Profilaxia Antiviral .....	27
2.7.3. Profilaxia Antibacteriana .....	28
2.7.4. Profilaxia com Fatores de Crescimento Hematopoiéticos .....	28
2.8. Programas de Controle Antimicrobianos .....	28
3. Objetivos .....	32
3.1. Objetivo Principal .....	32
3.2. Objetivos Secundários .....	32
4. Referências Bibliográficas da Revisão .....	33
5. Artigo .....	41
6. Considerações Finais .....	64

## 1 Introdução

Neutropenia Febril (NF) secundária à quimioterapia citotóxica configura emergência médica que exige imediata administração empírica de antimicrobianos de amplo espectro devido a sua elevada morbimortalidade (1,2). Sinais e sintomas de infecção são geralmente sutis ou ausentes pela falta de resposta inflamatória (3), fato este que ressalta a importância da rápida avaliação e do manejo preciso dos pacientes com esta síndrome.

O tratamento endovenoso empírico inicial deve ser realizado através de monoterapia com antibiótico  $\beta$ -lactâmico com atividade antipseudomonas (ex.: ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam, meropenem ou imipemem) (4). A associação de uma segunda classe de antimicrobianos ao esquema terapêutico inicial é indicada em situações especiais, tais como a adição de vancomicina nos casos de instabilidade hemodinâmica, suspeita de infecção relacionada a cateteres venosos, pneumonia e infecção de pele ou partes moles; ou inclusão de metronidazol na presença de sintomas gastrointestinais (ex.: diarreia, dor abdominal, dor perianal) (4,5).

A implementação de Programas de Controle de Antimicrobianos (PCAs) tem por objetivo prevenir ou desacelerar a emergência de patógenos multirresistentes, reduzir os custos relacionados aos cuidados de saúde e diminuir morbimortalidade (6,7). Apesar de haver estudos que demonstram impacto em desfechos clínicos (maiores taxas de cura, menores taxas de falha de tratamento, menores incidências de infecções por germes multirresistentes) (8-13), poucos trabalhos tem exibido impacto em mortalidade pela aplicação de PCAs (14). Da mesma forma, as

evidências disponíveis sobre a efetividade de PCAs na redução de mortalidade em neutropenia febril são escassas (15) e provenientes de pesquisas que não foram primariamente desenhadas para averiguação deste desfecho.

A presente dissertação tem por objetivo expor uma breve revisão da literatura a respeito do tratamento e da importância dos programas de controle de antimicrobianos em neutropenia febril. Por fim, será apresentado o estudo que avaliou o impacto em mortalidade da aderência ao programa de controle de antimicrobianos em pacientes com neutropenia febril internados em um hospital terciário.

## **2 Revisão da Literatura**

### **2.1 Definição**

Neutropenia febril é definida pela presença de febre (temperatura oral única  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  ou temperatura oral  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  por um período maior do que 1 hora) em vigência de neutropenia (contagem de neutrófilos  $< 500$  células por microlitro ou  $< 1000$  células por microlitro com perspectiva de queda a valores  $< 500$  células por microlitro em 48 hs) (4).

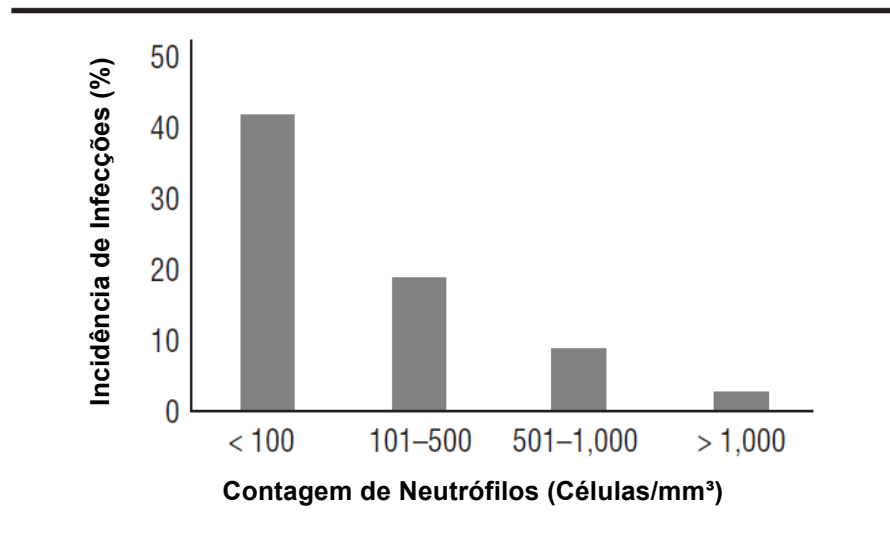
### **2.2 Fisiopatogenia**

Neutrófilos, pertencentes ao grupo dos polimorfonucleares (PMNs) juntamente com eosinófilos e basófilos, são células brancas granulocíticas responsáveis pela resposta imune imediata do organismo a infecções bacterianas e fúngicas. Eles correspondem a aproximadamente 60% dos leucócitos circulantes e sua produção costuma ocorrer na medula óssea durante um período de 10 a 14 dias. Uma vez liberados na circulação sanguínea, costumam sobreviver por apenas 4 a 8hs até encontrarem um alvo para fagocitar e destruir. Os neutrófilos da corrente sanguínea são direcionados ao patógeno infectante através de sinalização de antígenos liberados pelo próprio microorganismo – processo denominado de quimiotaxia. Através da marginação, os neutrófilos aderem à superfície de células endoteliais e pelo mecanismo de diapedese passam do espaço intravascular para o sítio de infecção. Após a localização do infectante, o PMN

invagina-se de modo a englobar o patógeno – processo chamado de fagocitose. O complexo vaculolar contendo o germe fagocitado (fagossoma) é então fusionado ao lisossoma, formando o fagolisossoma que, através da ação enzimática, destrói o microorganismo fagocitado (16).

Neutropenia é complicação frequente do tratamento quimioterápico do câncer. A incidência varia de 10 a 50% para pacientes com neoplasia sólida e pode acometer até 80% dos indivíduos com neoplasia hematológica (17). A quimioterapia, através de ação citotóxica direta, suprime a habilidade da medula óssea em manter uma adequada produção de neutrófilos (18) e, também, reduz a atividade fagocitária dos PMNs circulantes (19). Tanto a severidade quanto o risco de infecção são inversamente proporcionais à quantidade de neutrófilos no sangue periférico (figura 1) (18). Pacientes com contagens de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup> possuem uma chance maior de infecção quando comparados com indivíduos com contagens ao redor de 1000 células/mm<sup>3</sup>. O tempo de neutropenia é igualmente determinante no risco de infecção; pacientes com neutropenia prolongada (exemplo,  $> 10$  dias) apresentam risco adicional de infecção. No entanto, não é apenas pela indução de neutropenia que o paciente sob tratamento oncológico tem risco aumentado para infecções; a quimioterapia também provoca quebra da barreira mucosa do trato gastrointestinal, facilitando a translocação de patógenos para o sangue. Além disso, a própria imunossupressão induzida pelo câncer e a frequente necessidade de implante de cateteres venosos para realização do tratamento, o que acaba por criar uma “porta de entrada” para germes colonizadores da pele, são fatores que potencializam o risco de infecção no paciente em quimioterapia (20).



**Figura 1. Severidade da Neutropenia e Risco de Infecção**

Fonte: Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with acute Leukemia. Bodey, et al. Annals of Internal Medicine 1966; 64:330.

### 2.3 Aspectos Microbiológicos

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. Bacteremia ocorre em 10 a 25% dos pacientes, sendo esta mais frequente em um contexto de neutropenia prolongada (> 7 dias) e profunda (contagem de PMNs < 100 células/mm<sup>3</sup>) (21).

No decorrer dos últimos 40 anos, flutuação na epidemiologia das bactérias isoladas de hemoculturas de neutropênicos febris tem ocorrido. Logo após o desenvolvimento da quimioterapia citotóxica, durante as décadas de 1960 e 1970, houve predomínio de bactérias gram-negativas. Após, com o uso disseminado de

dispositivos intravenosos nas décadas de 1980 e 1990, houve mudança do perfil microbiológico dos germes isolados de hemoculturas de pacientes com NF, passando a preponderar os gram-positivos. Atualmente, em decorrência da emergência de bactérias gram-negativas multirresistentes, há uma tendência de retorno do predomínio de infecção por gram-negativos em determinados centros. Por outro lado, estudos recentes, nos quais houve uso de profilaxia antibacteriana por grande parte dos pacientes, tem evidenciado uma soberania de infecção por bactérias gram-positivas ( tabela 1) (21).

Na maioria dos hospitais onde ocorre o manejo de pacientes neutropênicos febris, o germe mais amíúde isolado em hemoculturas é o *staphylococcus 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*, *stentrophomonas sp*) e outras bactérias gram-positivas (*Streptococcus sp*, *Enterococcus sp* e *Staphylococcus aureus*). Entre as bactérias mutirresistentes, *enterobacteriaceae* produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro extendido, gram-negativos produtores de carbapenemases, *staphylococcus* resistentes à meticilina e *enterococos* resistentes à vancomicina são mais comumente isolados (21). Fungos geralmente não são responsáveis por infecção no início do curso da neutropenia febril. Eles costumam ser encontrados após a primeira semana de neutropenia e de uso de antibioticoterapia empírica. Entre os fungos, a *Candida sp* e o *aspergillus sp*. são os mais corriqueiros (4).

**Tabela 1. Microorganismos Isolados de Pacientes com Neutropenia Febril de Alto Risco e a Influência da Profilaxia Antibacteriana no Perfil dos Germes Isolados.** Fonte: Changes in the Etiology of Bacteraemia in Febrile neutropenic Patients and the susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. Reuben Ramphal. Clinical infectious diseases, 2004;39:S25-31.

Fator ou patógeno	Winston et al (22)	Feld et al (23)	Del Favero et al. (24)	Cordonnier et al. (25)
<b>Profilaxia (%)</b>	0	40	90	100
<b>Bactérias gram-positivas</b>	127 (44,4)	41 (44,1)	166 (66,1)	112 (67,1)
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	44 (15,4)	11 (11,8)	110 (43,8)	52 (31,1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (4,9)	2 (2,2)	14 (5,6)	14 (8,4)
<i>Streptococcus sp</i>	41 (14,3)	26 (28,0)	31 (12,4)	34 (20,4)
<i>Enterococcus sp</i>	14 (4,9)	1 (1,1)	5 (2,0)	6 (3,6)
Outros	14 (4,9)	1 (1,1)	6 (2,4)	6 (3,6)
<b>Bactérias Gram-Negativas</b>	159 (55,6)	52 (55,9)	85 (33,9)	55 (32,9)
<i>Escherichia coli</i>	63 (22,0)	20 (21,5)	41 (16,3)	30 (18,0)
<i>Klebsiella sp</i>	39 (13,6)	13 (14,0)	4 (1,6)	...
<i>Pseudomonas sp</i>	5 (1,7)	6 (6,5)	24 (9,6)	13 (7,8)
Outros	52 (18,2)	13 (14,0)	16 (6,4)	12 (7,2)
Total	286	93	251	167

Nota: dados expressos em número (%).

## 2.4 Quadro Clínico e Prognóstico

A Febre pode ser o único sintoma de infecção grave nos pacientes neutropênicos. A falta de células mediadoras da resposta imune faz com que os

sinais e sintomas inflamatórios sejam muito sutis e, às vezes, ausentes (3). Por exemplo, pacientes com pneumonia bilateral podem apresentar-se apenas com discreta tosse seca e raio-X de tórax normal; indivíduos com pielonefrite podem não apresentar piúria no exame comum de urina; faringites costumam não cursar com secreção purulenta na orofaringe, infecções cutâneas podem se manifestar apenas com discreta hiperemia na pele.

Infecções que em indivíduos imunocompetentes costumam ser bem localizadas e, às vezes, autolimitadas, nos pacientes com NF podem rapidamente se disseminar e provocar quadro de choque séptico ou insuficiência respiratória. Esta combinação de dificuldade diagnóstica associada à rápida progressão de infecções devido à falta de resposta inflamatória, torna o paciente com neutropenia febril um doente potencialmente grave que, apesar de oligossintomático, necessita de avaliação médica imediata (26). A taxa de mortalidade do episódio de NF habitualmente gira em torno de 10% mesmo com tratamento (27,28). A mortalidade costuma ser maior nos indivíduos com idade avançada ( $\geq 65$  anos), neoplasia hematológica, comorbidades clínicas, quadro de pneumonia, bacteremia por bactérias gram-negativas ou gram-positivas e hipotensão.

## **2.5 Estratificação de Risco**

A estratificação de risco do paciente com neutropenia febril é fundamental na decisão se o paciente receberá tratamento hospitalizado ou ambulatorialmente, por via oral ou intravenosa (4,5). Classicamente, os fatores relacionados à baixa probabilidade de complicações clínicas durante o episódio de neutropenia febril

incluem neoplasia sólida, regime de quimioterapia ambulatorial, expectativa de duração da neutropenia < 7 dias, estabilidade hemodinâmica, Raio-X de Tórax normal, ausência de anormalidades laboratoriais de provas de função renal e hepática , ausência de sinais de comprometimento do sistema nervoso central, neoplasia em remissão e evidência de recuperação medular precoce (4,5,20,28). Existem dois sistemas para estratificação de risco em pacientes com NF: a classificação de Talcott (29) e o escore MASCC (30).

A estratificação de Talcott possui sensibilidade limitada (32%); além disso, as taxas de classificação errôneas são altas (muitos pacientes sem complicações não são identificados pela regra de predição; outrossim, quando utilizado para definição de tratamento ambulatorial, houve uma incidência maior de complicações do que o previsto pelo escore) (31).

O escore MASCC (tabela 2) é um escore de fácil aplicação que leva em consideração idade, status clínico na apresentação do episódio, procedência, presença de comorbidades e a doença de base do paciente. Indivíduos com escore  $\geq 21$  são classificados como de baixo risco. O ponto de corte de 21, proposto pelos autores, apresenta valor preditivo para baixo risco de 94% e sensibilidade de 80%. A mortalidade de acordo com o escore MASCC varia desde 3% para pacientes com escore  $>21$  até 36% para pacientes com pontuação  $< 15$  (5).

**Tabela 2. Escore MASCC.** Fonte: Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer. Klastersky J. et al. Journal of Clinical Oncology 2000;18:3038-51.

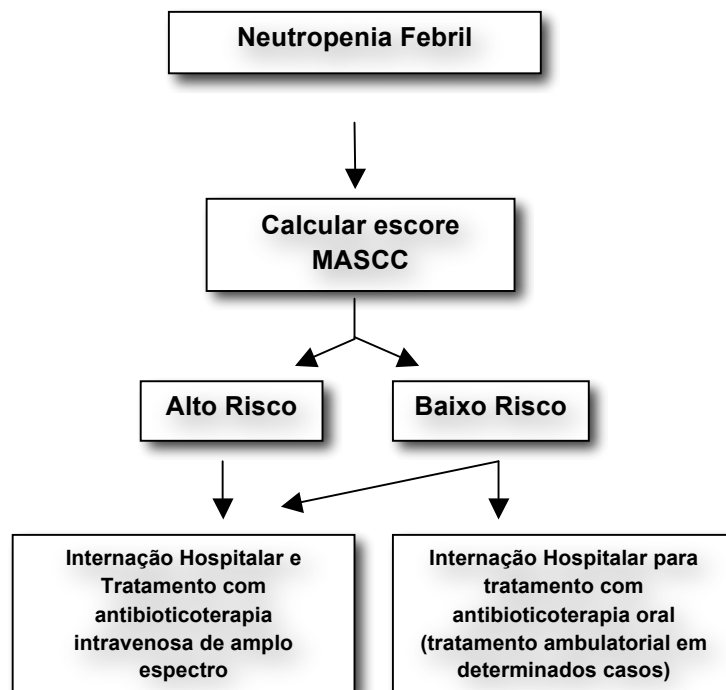
<b>Característica</b>	<b>Pontuação</b>
Sintomas	
- Leves ou ausentes	5
- Moderados	3
Ausência de Hipotensão	5
Ausência de Doença pulmonar Obstrutiva Crônica	4
Tumor Sólido ou Ausência de Infecção Fúngica Prévia	4
Paciente ambulatorial (febre < 48hs de internação)	3
Ausência de desidratação	3
Idade < 60 anos	2

Nota:  $\geq 21$  pontos = baixo risco;  $< 21$  pontos = alto risco.

Adultos com NF classificados como baixo risco podem ser tratados com antibióticos orais, desde que manifestem como único sintoma a febre, não apresentem sinais de comprometimento sistêmico (ex.: hipotensão e calafrios), tenham uma previsão de recuperação das contagens dos neutrófilos em  $< 7$  dias e não apresentem fatores que possam prejudicar a absorção do antimicrobiano (diarreia e vômitos, por exemplo) (20). Alguns pacientes classificados como baixo risco podem ser tratados ambulatorialmente (figura 2), desde que tenham fácil acesso a cuidados médicos. Contudo, há de se levar em conta que a maioria dos estudos que avaliou o uso de antibióticos orais em NF envolveu pacientes hospitalizados (4). Outra estratégia possível inclui breve internação com uso de

antimicrobianos endovenosos e exclusão de infecções graves antes da alta com plano de uso de antibiótico oral em seguida (4). Pacientes de alto risco ou de baixo risco que não preenchem critérios para tratamento oral, devem ser hospitalizados para tratamento com antibioticoterapia intravenosa de amplo espectro (4,5).

**Figura 2. Algoritmo de Decisão do Local de Tratamento e da Via de Administração dos Antimicrobianos em Neutropenia Febril.**



Fonte: Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guideline. De Naurois, et al. Annals of Oncology 2010;21(5); v252-6.

## 2.6 Tratamento

### 2.6.1 Antibioticoterapia Inicial

O principal objetivo da terapia antimicrobiana empírica inicial é redução de morbimortalidade por infecções bacterianas até que os resultados das culturas estejam disponíveis para guiar o tratamento (4,5). Em pacientes de baixo risco selecionados, o uso da associação de amoxicilina/clavulanato com ciprofloxacino por via oral é segura (figura 3) (28,32-34). Outros esquemas utilizados, mas menos estudados nesta situação, são levofloxacino em monoterapia e a combinação de ciprofloxacino com clindamicina (4).

Para pacientes de alto risco ou de baixo risco que não preenchem critérios para tratamento via oral, é recomendado o tratamento endovenoso com antibiótico  $\beta$ -lactâmico de amplo espectro com atividade antipseudomonas em monoterapia (figura 3)(4,5). A comparação de monoterapia com terapia combinada em pacientes com NF não complicada não evidenciou diferença em mortalidade entre os dois grupos de tratamento, apenas maior taxa de reações adversas no grupo da politerapia (24,35). Esquemas eficazes incluem ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem ou meropenem (4,5,36-39). No entanto, cautela necessita ser tomada em relação à ceftazidima, por apresentar diminuição de eficácia contra bactérias gram-negativas (principalmente as produtoras ESBL) e gram-positivas (40-42). Metanálise recente questionou a segurança do uso de cefepime na neutropenia febril ao encontrar maior mortalidade no grupo tratado com a cefalosporina de 4<sup>o</sup> geração quando comparado ao grupo tratado com outros antimicrobianos (43); contudo, os dados não foram reprodutíveis por metanálise publicada posteriormente pelo FDA (44), a qual evidenciou taxas de mortalidade em 30 dias estatisticamente semelhantes entre os pacientes tratados com cefepime e os



pacientes tratados com outros antimicrobianos (6,21% vs 6,0%, diferença de risco ajustada, 5.38; IC95%, -1.53 a 12.28).

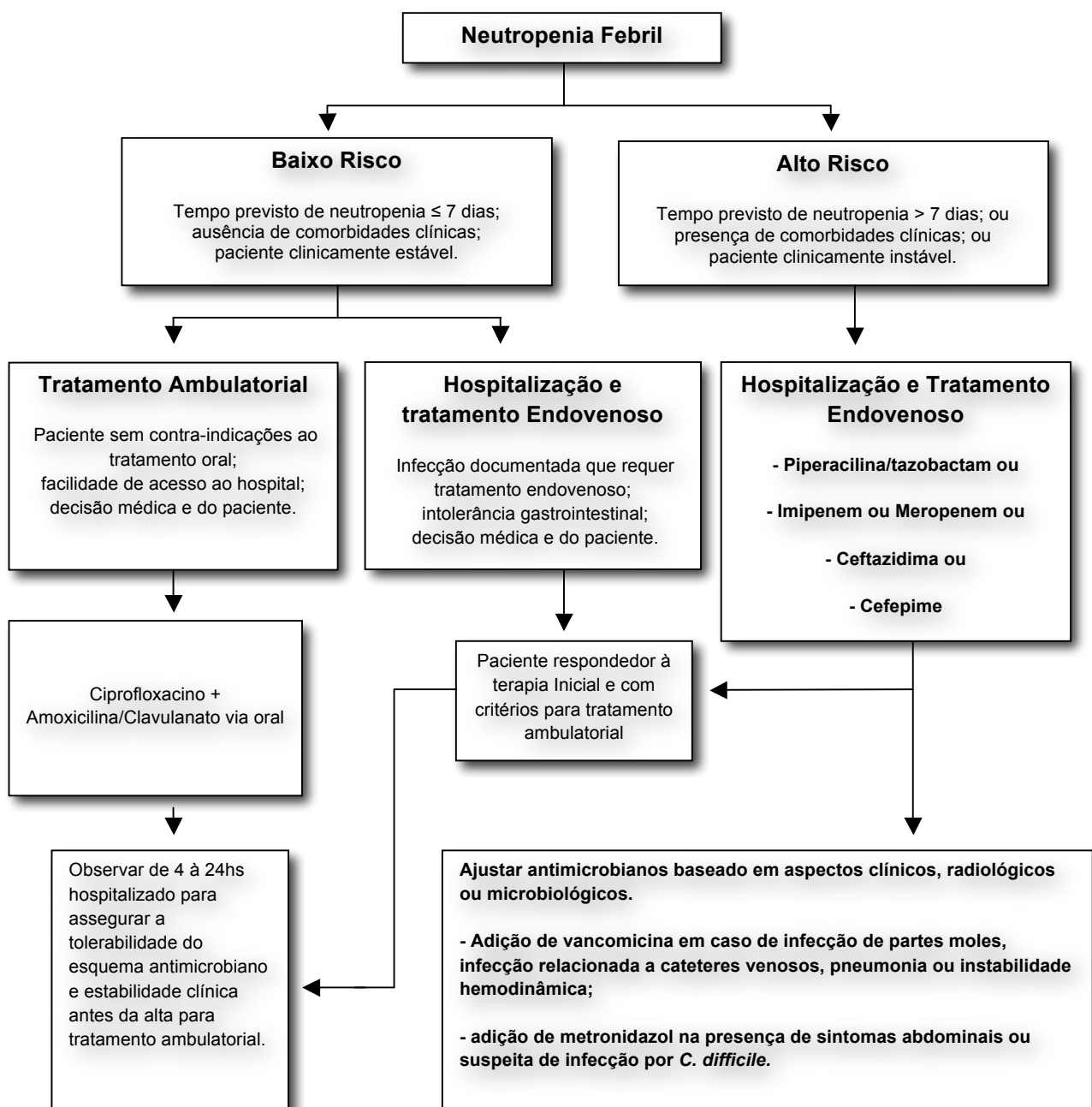
A associação de uma segunda classe de antimicrobianos ao esquema inicial é indicada em situações especiais. Estudos randomizados que avaliaram a vancomicina como parte da terapia antimicrobiana empírica inicial, não encontraram menores taxas de mortalidade nos pacientes tratados com esta terapia (45); contudo, em determinadas situações, a adição de vancomicina faz-se necessária: presença de hipotensão, infecção de pele ou partes moles, infecções associadas a cateteres venosos, pneumonia, mucosite severa (especialmente se foi utilizado antibioticoprofilaxia com fluoroquinolona) (4,5,20,28). O acréscimo de metronidazol ao esquema inicial é indicado em casos de ocorrência de sintomas gastrointestinais (diarreia, dor abdominal, dor perianal) devido à possibilidade de infecção por *Clostridium difficile* (4,5).

### **2.6.2. Tempo de Tratamento**

O tempo de duração da terapia com antimicrobianos é definido pelo organismo causador e o sítio de infecção. A maioria das infecções de corrente sanguínea, pneumonias e infecções de partes moles necessita de 10 a 14 dias de tratamento. Recomenda-se que os antibióticos sejam mantidos pelo menos até que haja sinais de recuperação medular (contagem de neutrófilos  $> 500$  células/mm<sup>3</sup>) e o paciente esteja afebril por no mínimo 24hs a 48hs (4,5). O mesmo vale para pacientes com febre sem isolamento de germe em cultura. Nos episódios de neutropenia prolongada, nos quais houve resolução dos sinais e sintomas de

infecção após ciclo completo de antibioticoterapia e nenhum patógeno foi isolado em cultura, alguns autores recomendam o uso de profilaxia com fluoroquinolonas até que ocorra recuperação medular; todavia, esta conduta carece de evidências de efetividade (4).

**Figura 3. Manejo Inicial da Neutropenia Febril.**



Fonte: Clinical Practice Guideline for The Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Freifeld AG, et al. Clinical infectious Diseases 2011;52(4):e56-e93.

### **2.6.3 Mudanças no Esquema Antimicrobiano Inicial**

Modificações no esquema antibacteriano inicial devem ser orientadas pelos achados clínicos e microbiológicos. O paciente com febre persistente a despeito da terapia inicial sem outros comemorativos clínicos e que encontra-se estável, raramente necessita de troca do esquema antibacteriano inicialmente instituído (4,5). A conduta mais adequada para estes casos é aguardar o resultado das culturas, investigar possíveis sítios de infecção e ajustar a terapia antimicrobiana de acordo com os achados microbiológicos. Pacientes de baixo risco que vinham em regime de tratamento ambulatorial, na presença de febre persistente, devem ser imediatamente hospitalizados e tratados como pacientes de alto risco com antibioticoterapia endovenosa (4,5). Indivíduos que evoluem com instabilidade hemodinâmica ou cardiorrespiratória durante os primeiros dias da terapia inicial, devem ter o espectro do esquema antimicrobiano ampliado de modo a cobrir bactérias resistentes gram-negativas, gram-positivas, anaeróbios e fungos (4). Este objetivo pode ser atingido, por exemplo, trocando-se uma cefalosporina prescrita inicialmente por carbapenêmico e associando-se vancomicina e fluconazol (ou outra classe de antifúngico, caso profilaxia tenha sido realizada com fluconazol).

Terapia empírica com antifúngico de classe diferente daquele usado como profilaxia deve ser considerada no paciente de alto risco que permanece febril após

4 a 7 dias de antibioticoterapia empírica, especialmente se o tempo de neutropenia previsto é prolongado (4,5). Não existem evidências de diferença de eficácia entre a maioria dos antifúngicos sistêmicos disponíveis (anfotericina B convencional, preparações lipídicas de anfotericina B, voriconazol ou echinocandinas). O que parece diferenciar as opções é a maior nefrotoxicidade, evidenciada em alguns estudos, da anfotericina B convencional em relação às outras alternativas que são financeiramente mais onerosas (46). Outra abordagem aceitável, nos casos clinicamente estáveis, é o tratamento antifúngico preemptivo, no qual associa-se antifúngico apenas naqueles pacientes com evidência adicional de infecção fúngica invasiva (achados radiológicos compatíveis, níveis séricos de galactomannana elevados, evidência microbiológica) (47).

## **2.7 Profilaxias**

### **2.7.1 Profilaxia Antifúngica**

Profilaxia antifúngica é indicada para aqueles pacientes de alto risco que apresentam chance aumentada de candidíase invasiva, especialmente pacientes em transplante alogênico de medula óssea ou submetidos à quimioterapia intensiva de indução ou resgate para leucemia aguda (48). O agente mais comumente utilizado é o fluconazol; contudo, itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina e caspofungina são alternativas aceitáveis. A profilaxia antifúngica de rotina não é indicada para os pacientes de baixo risco (4).

### **2.7.2 Profilaxia Antiviral**

Profilaxia para infecção por herpes vírus deve ser realizada em indivíduos soropositivos para HSV que serão submetidos a transplante alogênico de medula óssea ou que serão submetidos à terapia de indução para leucemia aguda (49). A vacinação anual para influenza é indicada para todos os pacientes com câncer (4). O melhor momento é motivo de discussão, mas a vacinação entre os ciclos de tratamento – idealmente > 7 dias após término da quimioterapia e > 2 semanas antes do início do próximo ciclo é plausível.

### **2.7.3 Profilaxia Antibacteriana**

Profilaxia para infecção antibacteriana com fluoroquinolonas (ciprofloxacino ou levofloxacino) é tema de discussão. Estudos demonstraram menores taxas de mortalidade para pacientes de alto risco, nos quais se esperava tempo prolongado de neutropenia, submetidos à profilaxia com Fluoroquinolona (50,51).

### **2.7.4 Profilaxia com Fatores de Crescimento Hematopoiéticos**

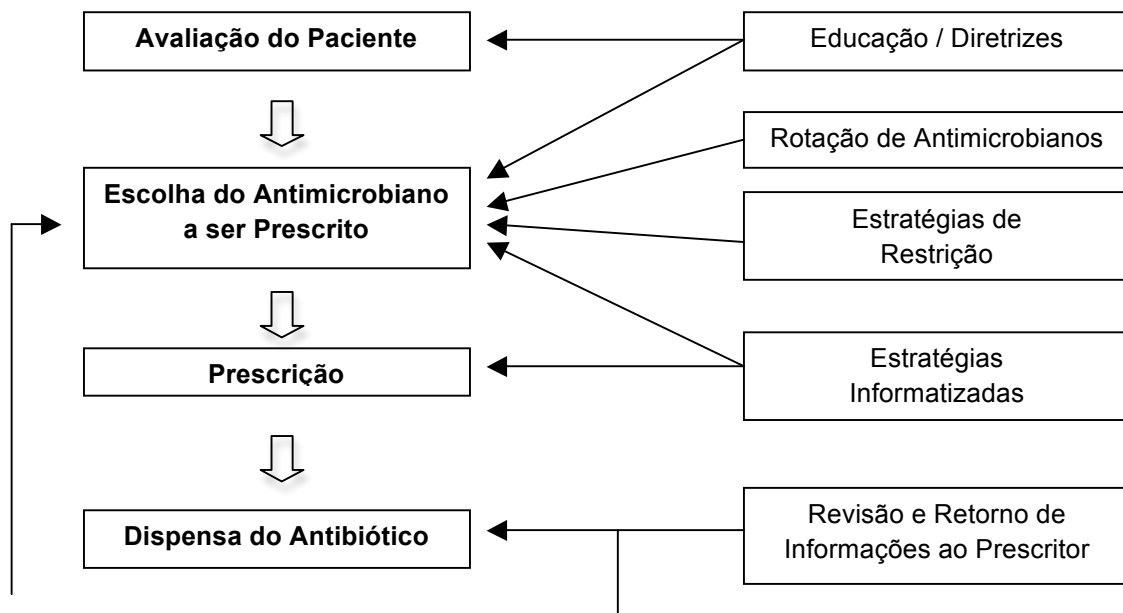
O uso profilático de fatores estimuladores de colônia granulocítica (exemplo, filgrastina) é indicado apenas naqueles pacientes em quimioterapia em que se espera uma incidência de NF  $\geq$  20%. O uso de fatores de crescimento hematopoiéticos durante episódio de neutropenia febril não obteve impacto em redução de mortalidade em estudos randomizados (52).

## **2.8 Programas de Controle de Antimicrobianos**

Programa de Controle de Antimicrobianos (PCA) consiste em um esforço da instituição de cuidados de saúde em otimizar o uso de antimicrobianos em pacientes hospitalizados (53). Os objetivos principais dos PCAs são prevenir ou desacelerar a emergência de germes resistentes; otimizar a seleção, dosagem e tempo de duração da terapia antimicrobiana; reduzir a incidência de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos (incluindo infecções secundárias – exemplo, infecção por *C. difficile*); reduzir os custos relacionados aos cuidados de saúde e diminuir morbidade e mortalidade dos pacientes (53-55).

Estratégias preconizadas pelos PCAs incluem educação continuada do corpo clínico da instituição; criação de diretrizes para tratamento de doenças infecciosas; restrição de uso de determinados antimicrobianos para situações clínicas específicas, especialmente aqueles cujo uso indiscriminado pode estar associado com o surgimento de microrganismos resistentes; utilização da informatização como ferramenta para aumentar a adesão aos protocolos; revisão diária da adequação dos antimicrobianos prescritos (indicação, dose, tempo de tratamento, relação com os achados microbiológicos, possibilidade de redução de espectro) com retorno de informações precisas e sugestões ao prescritor; rotação de antimicrobianos para redução de resistência através de mudança na pressão seletiva (figura 4) (53).

**Figura 4. Processo de Prescrição de Antibióticos e Estratégias de Controle de Antimicrobianos.**



Fonte: Antimicrobial Stewardship Programs in Health care Systems. McDougall C. and Polk R.E. Clinical Microbiology Reviews 2005; 18(4):638.

Os benefícios dos PCAs já evidenciados na literatura médica são redução do uso de antimicrobianos (incluindo os de amplo espectro); redução dos custos associados à prescrição de antibióticos; aumento da aderência de médicos prescritores a diretrizes baseadas em evidência; aumento das taxas de cura clínica e microbiológica de doenças infecciosas; redução da incidência de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos; diminuição das taxas de infecção por *C. difficile*; limitação da emergência de patógenos resistentes, especialmente gram-negativos e *enterococcus* resistente à vancomicina (56-62).

Uma das mais importantes medidas para demonstração de benefício, pela implementação de PCAs no cuidado dos pacientes, seria a redução de mortalidade; contudo, há poucos estudos disponíveis adequadamente desenhados para aferição da relação entre PCA e risco de morte (55). Da mesma forma, poucos trabalhos avaliaram o impacto em mortalidade através da aplicação de PCAs em neutropenia febril. Pesquisa, realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que avaliou as taxas de mortalidade intra-hospitalar em neutropênicos febris antes e após instituição de PCA, encontrou taxas de mortalidade 10% menores no período após implantação do programa, mesmo com baixa taxa de aderência ao protocolo (21,6%) (15). A formatação de estudos prospectivos, multicêntricos e adequadamente desenhados para aferição do impacto de PCAs em mortalidade em pacientes com NF permanece como um desafio. Divergências a respeito de como avaliar a variável aderência ao programa de controle de antimicrobianos existem e dificultam um desenho padronizado de estudos nesta área, haja vista que o continuum existente entre adesão parcial e adesão total a protocolos institucionais pode ser vasto em determinadas situações.



## **3 Objetivos**

### **3.1 Objetivo Principal**

Determinar o impacto da aderência ao programa de controle de antimicrobianos, medida através da prescrição antimicrobiana inicial, na mortalidade de pacientes adultos com neutropenia febril internados em um hospital terciário.

### **3.2 Objetivos Secundários**

Investigar os fatores de risco para a não-aderência ao programa de controle de antimicrobianos em neutropenia febril.

#### 4 Referências Bibliográficas da Revisão

1. Schimpff S, Satterlee, W, Young VM, Serpick, A. Empiric Therapy with Carbenicillin and Gentamicin for Febrile Patients with Cancer and Granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284: 1061-1065.
2. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime Combined with a Short or Long Course of Amikacin for Empirical Therapy of Gram-Negative bacteremia in Cancer patients with Granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987;317: 1698-98.
3. Sickles EA, Greene WH, Wiernick PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135:715-719.
4. 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. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-e93.
5. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2010;21(5):v252-6.
6. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4): 638-656.
7. Paterson DL. The Role of Antimicrobial Management Programs in Optimizing Antibiotic Prescribing Within Hospitals. *Clin Infect Dis* 2006; 53(S1):S23-S28.

8. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable Impact of a Multidisciplinary Antibiotic Management Program Conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:699–706.
9. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of Requiring Prior Authorization for Selected Antimicrobials: Expenditures, Susceptibilities, and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis* 1997; 25:230–239.
10. Fishman N. Antimicrobial Stewardship. *Am J Med* 2006; 119(6 Suppl 1):S53–S61discussion S2–S70.
11. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pepin J. Impact of a Reduction in the Use of High-Risk Antibiotics on the Course of an Epidemic of *Clostridium difficile*–Associated Disease Caused by the Hypervirulent NAP1/027 Strain. *Clin Infect Dis* 2007; 45(Suppl 2):S112–S121.
12. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:211-6.
13. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:211-6.
14. Ohl CA, Ashley ESD. Antimicrobial Stewardship Programs in Community Hospitals: The Evidence Base and Case Studies. *Clin Infect Dis* 2011; 53(S1):S23-S28.
15. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, et al. Compliance with a Critical Pathway for the Management of Febrile Neutropenia and Impact on Clinical Outcomes. *Ann Hematol* 2008; 87:139–45.
16. Nordenfelt P, Tapper H. Phagosome Dynamics During Phagocytosis by Neutrophils. *J leukoc boil* 2011; 90(2):271-84.

17. Jean Klastersky. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clin Infect Dis* 2004;39:S32-37.
18. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with acute Leukemia. *Annals of Internal Medicine* 1966; 64:330.
19. K. Hübel , K. Hegener, R. Schnell, et al. Suppressed Neutrophil Function as a Risk Factor for Severe Infection After Cytotoxic Chemotherapy in Patients with Acute Nonlymphocytic Leukemia. *Ann Hematol* 1999; 78: 73 – 77.
20. Kannangara S. Management of Febrile Neutropenia. *Commun Oncol* 2006;3:585-591.
21. Ramphal R. Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S25–31.
22. Winston DJ, Lazarus HM, Beveridge RA, et al. Randomized, doubleblind, multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:381–90.
23. Feld R, DePauw B, Berman S, et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3690–8.
24. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without

- amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1295–301.
25. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003; 36:149–58.
  26. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile Neutropenia in Haematological Malignancies. *J postgrad Med* 2005; 51(S1):S42-48.
  27. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patient. *Cancer* 2006; 106(10):2258-66.
  28. Klastersky, J. Management of Fever in Neutropenic Patients with different Risks of Complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(S1): S32-S37.
  29. Talcott JA, Fimberg R, Mayer R, et al. The Medical Course of Cancer Patients With Fever and Neutropenia: Clinical Identification of a Low-Risk Subgroup at Presentation. *Arch Intern Med* 1988;148(12):2561-2568.
  30. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038–51.
  31. Talcott JA, Whalen A, Clark J, et al. Home antibiotic therapy for low-risk patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12:107–114.
  32. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients

- with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305–11.
33. Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999;341:312–8.
  34. Rolston KV. New Trends in Patient Management: Risk-Based Therapy for Febrile Patients with Neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:515–21.
  35. Behre G, Link H, Maschmeyer G, et al. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998;76:73–80.
  36. Engervall P, Kalin M, Dornbusch K, et al. 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. Wang FD, Liu CY, Hsu HC, et al. A Comparative Study of Cefepime versus Ceftazidime as Empiric Therapy of Febrile Episodes in Neutropenic Patients. *Chemotherapy* 1999; 45:370–9.
  38. Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al. Treatment of Febrile Neutropenic Patients with Cancer Who Require Hospitalization: a Prospective Randomized Study Comparing Imipenem and Cefepime. *Cancer* 2003; 98:1039–47.
  39. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter Comparative Study of the Efficacy and Safety of Piperacillin-Tazobactam and

- Cefepime for the Empirical Treatment of Febrile Neutropenic Episodes in Patients with Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43:447–59.
40. Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 1990;162:981–983.
  41. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum beta-lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47:435–40.
  42. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2206–12.
  43. Yahav D, Paul M, Fraser A, et al. Efficacy and safety of cefepime: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:338–48.
  44. Kim PW, Wu Y, Cooper C, et al. Meta-Analysis of a Possible Signal of Increased Mortality Associated with Cefepime Use. *Clin Infect Dis* 2010; 51(4):381-389.
  45. Paul M, Borok S, Fraser A, et al. Empirical Antibiotics Against Gram-Positive Infections for Febrile Neutropenia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:436–44.
  46. Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:105–12.

47. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1042-51.
48. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25:5471–89.
49. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, et al. Acyclovir Prophylaxis Against Herpes Simplex Virus Infection in Patients with Leukemia. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann Intern Med* 1983;99:773–6.
50. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:979–95.
51. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353:977–87.
52. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25:3158–67.
53. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4): 638-656.
54. Paterson DL. The Role of Antimicrobial Management Programs in Optimizing Antibiotic Prescribing Within Hospitals. *Clin infect Dis* 2006; 53(S1):S23-S28.



55. Ohi CA, Ashley ESD. Antimicrobial Stewardship Programs in Community Hospitals: The Evidence Base and Case Studies. *Clin Infect Dis* 2011; 53(S1):S23-S28.
56. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable Impact of a Multidisciplinary Antibiotic Management Program Conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:699–706.
57. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of Requiring Prior Authorization for Selected Antimicrobials: Expenditures, Susceptibilities, and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis* 1997; 25:230–239.
58. Fishman N. Antimicrobial Stewardship. *Am J Med* 2006; 119(6 Suppl 1):S53–S61discussion S2–S70.
59. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pepin J. Impact of a Reduction in the Use of High-Risk Antibiotics on the Course of an Epidemic of *Clostridium difficile*–Associated Disease Caused by the Hypervirulent NAP1/027 Strain. *Clin Infect Dis* 2007; 45(Suppl 2):S112–S121.
60. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:211-6.
61. Lipworth AD, Hyle EP, Fishman NO, et al. Limiting the emergence of extended-spectrum Beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: influence of patient population characteristics on the response to antimicrobial formulary interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:279–286.
62. De Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000; 355:973–978.

## 5 Artigo

# Impact of Adherence to Antimicrobial Stewardship Program on Mortality of Patients with Febrile Neutropenia

<sup>1</sup>Regis G. Rosa, MD; <sup>2</sup>Luciano Z. Goldani, MD, PhD; <sup>3</sup>Rodrigo P. dos Santos MD, PhD

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Medical Sciences of Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Infectious Diseases Division of Hospital de Clínicas; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup> Infection Control Committee of Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brazil.

**Keywords:** febrile neutropenia; antimicrobial stewardship program; antimicrobial management program; adherence; mortality.

**Running title:** ASP and Mortality in Febrile Neutropenia

**Correspondence:** Dr. Rodrigo Pires dos Santos, MD, PhD, Infection Control Committee, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350 PO Box: 90035-903 Room: 2225 Porto Alegre, RS – Brazil. Telephone: 55 51 3359 86 44. E-mail: rpsantos@hcpa.ufrgs.br.

**Summary of the article's main point:** The present prospective cohort exhibits a decrease of 28-day mortality in febrile neutropenic patients through medical adherence to antimicrobial stewardship program. Presence of signs or symptoms that demand changes in initial therapy are predictors of noncompliance to the program recommendations.

**Abstract:**

Empirical therapy with broad-spectrum antimicrobial is part of the initial management of patients with febrile neutropenia (FN). Enough evidence on which antibiotics schemes should be initially prescribed already exists; however, no randomized study has evaluated whether adherence to antimicrobial stewardship programs (ASPs) results in lower rates of mortality from this syndrome. In the present prospective cohort study performed in a tertiary hospital, from October 2009 to August 2011, we evaluated the impact of adherence to ASP, measured by initial antimicrobial prescribing, in mortality of 295 episodes of FN (in 145 adults) that required intravenous inpatient treatment. After multivariate analysis through Cox regression, including other predictors of mortality, adherence to ASP proved to be an independent protective factor for death 28 days after the beginning of the episode of FN (adjusted hazard ratio [HR], 0.29; 95% confidence interval [95% CI], 0.11 to 0.72). The risk factors found to noncompliance to ASP were presence of hypotension (adjusted relative risk [RR], 1.90; 95% CI, 1.37 to 2.63), diarrhea (RR, 2.13; 95% CI, 1.66 to 2.73), perianal pain (RR, 2.08; 95% CI, 1.54 to 2.82), suspected source of infection in oral cavity (RR, 2.45; 95% CI 1.75 to 3.43) and cutaneous manifestations of infection (RR, 2.34; 95% CI, 1.81 to 3.04). The choice of antimicrobial is particularly important in the initial management of patients with fever in the presence of neutropenia; the adherence to ASP, which calls for rational use of antibiotics, was effective in reducing mortality during the course of the disease. The presence of signs or symptoms that demand changes in the initial therapy poses risks to non-adherence to the antimicrobial management program.

**Introduction:**

Febrile neutropenia secondary to cytotoxic chemotherapy is a medical emergency that requires immediate administration of empirical broad-spectrum antimicrobial due to its high morbidity and mortality [1,2]. Signs and symptoms of infection are often subtle or absent by the lack of inflammatory response [3], fact that underscores the importance of early assessment and management of patients with this syndrome. The initial intravenous empiric therapy should be performed through  $\beta$ -lactam antibiotic monotherapy with antipseudomonal activity (ceftazidime, cefepime, piperacillin/tazobactam, meropenem or imipenem) [4]. The association of a second class of antimicrobials to the initial regimen is indicated in special situations, such as vancomycin addition in the case of hemodynamic instability, suspected catheter-related infection, pneumonia or infection of skin and soft tissue; or metronidazole inclusion in the presence of gastrointestinal symptoms (diarrhea, abdominal pain, perianal pain) [4, 5].

The implementation of antimicrobial stewardship program (ASP) aims to prevent or slow the emergence of multi-drug-resistant pathogens, reduce costs related to health care and decrease morbidity and mortality [6,7]. Although there are studies that demonstrate improvement in clinical outcomes (higher cure rates, lower rates of treatment failure, lower incidence of infections caused by resistant germs) [8-14], few publications have shown an impact on mortality by applying ASP [15]. Similarly, available evidence on the effectiveness of antimicrobial stewardship programs in reducing mortality in FN is scarce [16] and from studies not primarily designed for the determination of this outcome. The aim of this cohort is to evaluate the impact of adherence to ASP on mortality of hospitalized patients with febrile neutropenia.

**Patients and Methods:**

**Study design and participants.** A prospective cohort study was conducted in the hematology unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil – a tertiary academic medical center, which is reference for the treatment of leukemia and bone marrow transplantation in the south of Brazil and were the application of ASP protocol in FN (which is based on the guideline of the Infectious Diseases Society of America, from 2002 [17]) is part of the routine care since 2003. We screened all consecutive subjects admitted in the period from October 2009 to August 2011. Patients aged  $\geq 18$  years old, with neutropenia (absolute neutrophil count  $< 500$  cells/mm<sup>3</sup> or  $< 1000$  cells/mm<sup>3</sup> with expectation to decrease to  $< 500$  cells/mm<sup>3</sup> during the next 48 hours) and fever (a single axillary temperature measurement  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  or temperature of  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  sustained 1-h period), were eligible for this study. We excluded individuals who were only receiving palliative treatment, who had history of allergy to any antibiotics recommended by ASP of the institution, who had indication of oral or outpatient treatment and who had neutropenia due to another etiology besides manifestation of hematologic malignancies or adverse reaction to chemotherapy.

**Definitions.** The variable of interest was adherence to antimicrobial stewardship program of the Hospital [18], measured by checking whether antimicrobial therapy administered in the first 6-hours after the beginning of symptoms of febrile neutropenia was compatible with ASP recommendations (figure 1). The following situations were classified as non-adherent to ASP: administration of any antibiotic that was not advised by ASP; prescription of metronidazole, vancomycin or clindamycin in cases that were not contemplated by ASP; absence of cefepime - in any circumstance, metronidazole - in subjects with diarrhea or perineal pain, clindamycin - in patients with suspected source of oral cavity infections, or vancomycin – during hypotension, suspected catheter-related infection or cutaneous manifestations of infection.

The MASCC score [19] was applied to determine the risk of serious complication during the episode of FN. Clinical Comorbidity was defined by presence of heart failure, diabetes mellitus, chronic pulmonary disease, chronic liver disease, or chronic renal failure. Hypotension was characterized by systolic blood pressure below 90 mmHg. Suspected source of infection in oral cavity was determined by presence of septic tooth or abscess in mouth. Cutaneous manifestation of infection was defined by presence of skin signs of inflammation (heat, redness, or swelling). Diarrhea was characterized by presence of loose or watery stool.

**Outcome and follow-Up.** Primary outcome of the study was mortality 28 days after the onset of febrile neutropenia. Patients were followed up through interviews and medical record review with standardized data collection instrument by researchers not associated with assistant physician's team. Follow-up was maintained for 28 days after starting fever in neutropenic patients. In cases of patients who were discharged before completing 28 days, follow-up phone calls were made in the 28<sup>th</sup> day after the beginning of febrile neutropenia to investigate whether they were still alive. A second episode of FN in the same subject was considered only if the patient remained without signs or symptoms of infection for at least 7 days after completion of first-episode treatment and all causative organisms were eradicated, if any.

**Statistical analysis.** We calculated a sample size of 224 episodes of febrile neutropenia, expecting a mortality rate of 10% [20,21] and a difference between groups of 15%, with a statistical power of 80% and a two-tailed  $\alpha$  of 0.05. The Fisher and chi-square tests were used for comparison of categorical variables and the Student T test and ANOVA were used for comparison of quantitative variables. We applied the multivariate Cox model to assess the mortality outcome, adding to the model the variable adherence to ASP and covariates that remained a  $p$  value  $\leq 0,15$  in univariate testing. Poisson regression was used to assess

predictors for failure to follow ASP adding to the model all variables that exhibited a  $p$  value  $\leq 0,15$  in univariate testing. For both multivariate models, independent variables were eliminated from highest to lowest  $p$  value, but remained in the model if the  $p$  value was less than 0.05 (backward elimination). Kaplan-Meier curves were used for calculating time-dependent occurrence of death. For comparison between groups, the log-rank test was applied. Hazard ratios and relative risks were estimated with confidence intervals of 95%. The software used for statistical analysis was PASW version 19 (IBM).

**Ethical issues.** Written informed consent document was obtained from all study participants. The study was previously approved by the institutional review board of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### **Results:**

Three hundred and seven episodes of febrile neutropenia (in 157 patients) were evaluated in the study period. There was a lost to follow-up of 3.9% of the sample (12 episodes), and of these, the rate of adherence to ASP was 58.3% (7 episodes). In the final analysis, we computed 295 episodes of febrile neutropenia (145 patients), 96% secondary to cytotoxic chemotherapy (284 episodes). Seventy-one subjects (48,9% of the study population) had 2 or more episodes of FN. The overall rate of adherence to antimicrobial stewardship program of the institution was 52.2% (154 episodes). The mortality of this cohort was 9.8% (29 patients). No death occurred in the coincident follow-up period of two or more FN episodes from the same patient. The comparison between the group of patients undergoing antimicrobial therapy recommended by ASP and the group of patients using other antimicrobial regimens revealed a greater proportion of individuals stratified as high risk by MASCC score, with clinical comorbidity, HIV infection, hypotension, cutaneous manifestations of infection, suspected

source of infection in oral cavity, diarrhea, history of bacterial infection treatment in the last 30 days and longer average hospital stay prior to febrile neutropenia, in patients not following ASP recommendations (Table 1).

**Description of antimicrobial regimens prescribed in cases of febrile neutropenia in which there was no adherence to ASP.** The monotherapies were more frequently prescribed in episodes in which there was no adherence to ASP (table 2). Between monotherapies, cefepime was the most commonly prescribed, followed by piperacillin/tazobactam. In cases of combination therapy, the most used association was cefepime + metronidazole followed by cefepime + vancomycin and piperacillin/tazobactam + vancomycin. In circumstances of non-adherence to ASP, the prescribed antimicrobial spectrum could be restricted in 11.4% of the cases (16 episodes) and the spectrum was insufficient in 88.6% (125 episodes). In these cases, there was indication to use vancomycin, metronidazole, clindamycin and cefepime in 58.4% (73 episodes), 52.8% (66 episodes), 5.6% (7 episodes) and 2.4% of cases (3 episodes), respectively.

**Predictors of mortality.** In the univariate analysis, several factors were significantly associated with mortality during the episode of FN (table 3). Patients who survived more often were treated with antibiotic scheme recommended by ASP ( $p = 0.001$ ) and more frequently had central venous catheter ( $p = 0.007$ ). Presentation with relapsing disease's stage ( $p = 0.001$ ), high-risk MASCC score ( $p < 0.001$ ), hypotension ( $p < 0.001$ ), urinary catheter ( $p < 0.001$ ) and with treatment of bacterial infection in the past 30 days ( $p = 0.03$ ) was significantly higher among non-survivors. Documented bacteraemia ( $p = 0.001$ ), infection by gram-negative organisms ( $p < 0.001$ ), polymicrobial infection ( $p = 0.01$ ) and invasive fungal infection ( $p = 0.01$ ) were also associated with mortality during the episode of FN.



Multivariate analysis was performed to check predictors of mortality using elements that in the univariate model proved to be associated with the outcome 28 days after initiation of FN (table 3). The variables that constituted independent predictors for mortality were relapsing underlying disease, high-risk MASCC score, HIV infection, gram-negative bacteraemia and use of urinary catheter (Table 4). Presence of central venous catheter and adherence to antimicrobial stewardship program proved to be independent protective factors for mortality during the episode of febrile neutropenia. There was a relative risk reduction of 71% in all-cause mortality for the group of patients initially submitted to antimicrobial recommended by ASP, compared to patients receiving other antibiotics (Table 4, Figure 2). The number needed to treat (NNT) was 14,9. The variables associated with main outcome in univariate analysis, but that in the final multivariate model didn't persist as predictors were hypotension, treatment of bacterial infection in the past 30 days, documented bacteraemia, polymicrobial infection and invasive fungal infection.

**Risk factors for noncompliance with antimicrobial stewardship program.** The variables that were associated with non-adherence to the program, after multivariate analysis (table 5), were presence of hypotension, diarrhea, perianal pain, suspected source of infection in the oral cavity and skin manifestations of infection. Other variables analyzed, but that did not consist in predictors for noncompliance with ASP, were onset of fever after 48 hours of admission, high risk MASCC score, absolute neutrophil count  $< 100 \text{ cells/mm}^3$  in the diagnosis of FN, history of hospitalization in the last 30 days and history of treatment of bacterial infection in the last 30 days.

## **Discussion:**

This study has demonstrated reduced mortality through medical adherence to antimicrobial stewardship program in adults with febrile neutropenia admitted to a tertiary hospital. The predictors for noncompliance with ASP were basically signs and symptoms classified as modifiers of the initial antimicrobial therapy (hypotension, diarrhea, perianal pain, suspected source of infection in oral cavity and skin manifestations of infection).

Careful evaluation of current study results showed a lower mortality rate for cases adhering to ASP (3.9%) compared with patients that didn't received treatment according ASP recommendations (16,3%). Undeniably, the group of patients that didn't received initial antibiotics recommended by ASP had most severe episodes of FN (hypotension, clinical comorbidities, higher MASC scores and concomitant HIV infection); however, after controlling for other predictors of mortality in the multivariate model, the adherence to ASP remained as a protective factor for death in febrile neutropenic patients. The analysis of episodes in which there was no adherence to ASP showed that, in most cases, the prescribed antimicrobial spectrum was less than the demanded by patient's condition. These aspects may be more related to an automatic prescription practice, without consulting ASP protocol, in a setting of a multi-task attending physician than to a planned strategy to deal with more severe episodes of FN. Supporting these findings, Andre S et al. publication has shown that the severity of the episode of febrile neutropenia was the main factor associated with inadequate initial management of these patients in emergency units [22];

Previous publications have shown mortality rates and adherence to ASP similar to results found in this cohort. Kuderer et al. showed an in-hospital mortality of 9,5% in subjects with FN [18]. Further, a compliance of 56,7 % to ASP in FN was found in the Jin et al. study [23].

For the first time a study primarily designed to prove the association between adherence to ASP and risk of death in FN was carried out through a prospective view. Furthermore, the

determinants for non-adherence to ASPs in febrile neutropenic patients could be assessed in order to contribute to scarce data about this issue in literature.

There are limitations to this study. Neither initiation time of antibiotic therapy, nor antimicrobial modifications during the course of NF were controlled. Furthermore, the study is susceptible to biases inherent to observational studies (selection, assessment and confounding); however, proper measurement of variables and outcomes with previously defined objective criteria, use of standardized data collection, follow-up for research team that was not related to care, as well as multivariate analysis, minimized the possibility of systematic errors.

The findings from this cohort demonstrate the relevance of appropriate adherence to antimicrobial stewardship programs and the importance of continued disclosure of these programs for medical community; ASPs are often based on best available evidence, consider local data on antimicrobial resistance and aim not only to reduce costs and decrease incidence of resistant germs, but also and primarily, seek to reduce morbidity and mortality of patients for whom protocols were designed.

Additional studies are required to assess impact on mortality due to adherence to ASPs in different nosocomial infections; the investigation of factors leading to non-adherence by prescribers should also be thoroughly explored in order to develop new mechanisms to increase adherence to antimicrobial stewardship programs.

### **Acknowledgments**

We thank all patients, and the data collection team to enter this trial. Thanks also to the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, particularly the Hematology Division and the Infection Control Committee, for their support in conducting the study.

**Conflict of Interests:** The authors declare that they have not personal, financial, academic, political or institutional conflict of interests.

**Financial support:** There was no financial support to this study.

## References

1. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick, A. Empiric Therapy with Carbenicillin and Gentamicin for Febrile Patients with Cancer and Granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284: 1061-1065.
2. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime Combined with a Short or Long Course of Amikacin for Empirical Therapy of Gram-Negative bacteremia in Cancer patients with Granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987;317: 1698-98.
3. Sickles EA, Greene WH, Wiernick PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135:715-719.
4. 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. *Clin infect Dis* 2011; 52: e56-e93.
5. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2010;21(5):v252-6.
6. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4): 638-656.
7. Paterson DL. The Role of Antimicrobial Management Programs in Optimizing Antibiotic Prescribing Within Hospitals. *Clin infect Dis* 2006; 53(S1):S23-S28.

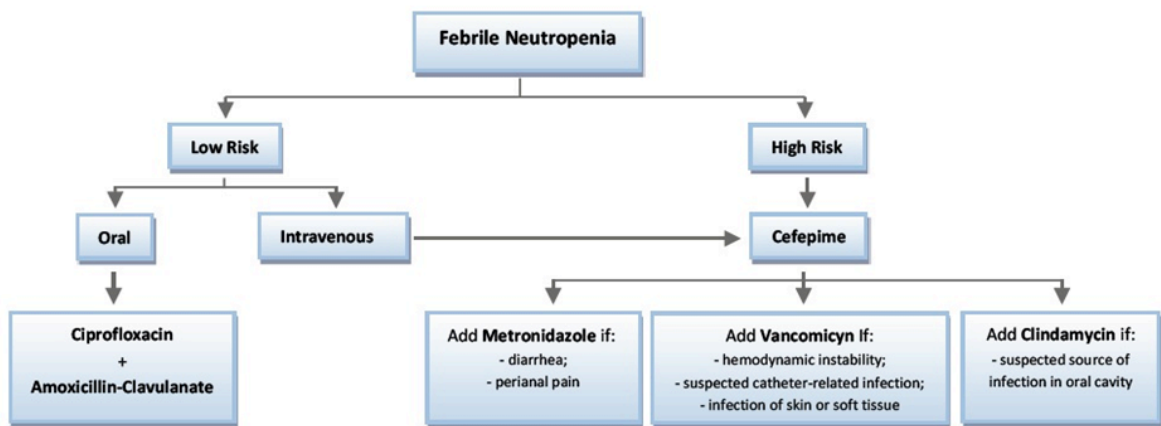
8. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable Impact of a Multidisciplinary Antibiotic Management Program Conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:699–706.
9. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of Requiring Prior Authorization for Selected Antimicrobials: Expenditures, Susceptibilities, and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis* 1997; 25:230–239.
10. Fishman N. Antimicrobial Stewardship. *Am J Med* 2006; 119(6 Suppl 1):S53–S61discussion S2–S70.
11. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pepin J. Impact of a Reduction in the Use of High-Risk Antibiotics on the Course of an Epidemic of *Clostridium difficile*-Associated Disease Caused by the Hypervirulent NAP1/027 Strain. *Clin Infect Dis* 2007; 45(Suppl 2):S112–S121.
12. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:211-6.
13. Lipworth AD, Hyle EP, Fishman NO, et al. Limiting the emergence of extended-spectrum Beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: influence of patient population characteristics on the response to antimicrobial formulary interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:279–286.
14. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to Improve Antibiotic Prescribing Practices for Hospital Inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003543.
15. Ohl CA, Ashley ESD. Antimicrobial Stewardship Programs in Community Hospitals: The Evidence Base and Case Studies. *Clin Infect Dis* 2011; 53(S1):S23-S28.

16. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, et al. Compliance with a Critical Pathway for the Management of Febrile Neutropenia and Impact on Clinical Outcomes. *Ann Hematol* 2008; 87:139–45.
17. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6): 730-51.
18. Dos Santos RP, Nagel F, Gastal SL, et al. Antimicrobial Stewardship Program Hospital de Clinicas de Porto Alegre, 2010 infection Control Committee. *Rev HCPA* 2010; 30(1):13-21.
19. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038–51.
20. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patient. *Cancer* 2006; 106(10):2258-66.
21. Klastersky, J. Management of Fever in Neutropenic Patients with different Risks of Complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(S1): S32-S37.
22. Andre S, Taboulet P, Elie C, et al. Febrile Neutropenia in French Emergency Departments: Results of a Prospective Multicentre Survey. *Critical care*, 2010, 14:R68.
23. Jin J, Lee YM, Ding Y, et al. Prospective Audit of Febrile Neutropenia Management at a Tertiary University Hospital in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39:453-9.

24. Paul M, Yahav D, Fraser A, et al. Empirical Antibiotic Monotherapy for Febrile Neutropenia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*, 2006; 57; 176-189.
25. Paul M, Yahav D, Bivas A, et al. Anti-Pseudomonal Beta-Lactams for the Initial, empirical, Treatment of Febrile Neutropenia: Comparison of Beta-Lactams. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10 (11): CD005197.
26. Ramphal R. Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S25–31.
27. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of Bacteremia and Factors Associated with Multi-Drug-Resistant Gram Negative Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:775–81.
28. Paul M, Borok S, Fraser A, et al. Empirical Antibiotics Against Gram-Positive Infections for Febrile Neutropenia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:436–44
29. Nucci M, Landau M, Silveira F, et al. Application of the IDSA Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients: Impact on Reducing the Use of Glycopeptides. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:651–3.
30. Yahav D, Paul M, Fraser A, et al. Efficacy and safety of Cefepime: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:338–48.
31. Kim PW, Wu Y, Cooper C, et al. Meta-Analysis of a Possible Signal of Increased Mortality Associated with Cefepime Use. *Clin infect Dis* 2010; 51(4):381-389.

**Figure 1. Initial antimicrobial choice for inpatient treatment of febrile neutropenia.**

**Antimicrobial stewardship program of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.**





**Table 1. Comparison of variables between patients undergoing antimicrobial therapy recommended by antimicrobial stewardship program (ASP) and those submitted to other antimicrobial regimens (non-ASP).**

<b>Variable</b>	<b>ASP group (n = 154)</b>	<b>Non-ASP group (n = 141)</b>	<b><i>p</i></b>
Female sex (%)	75 (48,7)	67 (47,5)	0.83
Average age in years ( $\pm$ SD)	41,1 (14,3)	39,2 (13,8)	0.58
Stage of underlying disease			
- Primary disease (%)	85 (55,1)	67 (47,6)	-
- Relapse (%)	69 (44,9)	74 (52,4)	0.18
Presence of clinical comorbidity (%)	31 (20,1)	43 (30,4)	0.04
HIV infection (%)	1 (0,6)	7 (4,9)	0.02
Phase of chemotherapy			
- BMT (%)	36 (23,3)	40 (28,4)	0.32
- Non-BMT (%)*	118 (76,7)	101 (71,6)	-
ANC			
- In the diagnosis of FN ( $\pm$ SD)	229,8 (186)	187,5 (214)	0.58
- < 100 cells/mm <sup>3</sup> in the diagnosis of FN (%)	59 (38,3)	65 (46,1)	0.17
- Mean time to recovery from neutropenia in days ( $\pm$ SD)	13,0 (13,4)	12,9 (11,7)	0.84
MASCC Score			
- High risk (%)	32 (20,7)	47 (33,3)	0.01
Hypotension (%)	4 (2,5)	26 (18,4)	< 0.001
Presence of skin manifestations of infection (%)	8 (5,2)	42 (29,8)	< 0.001
Suspected source of infection in oral cavity (%)	3 (1,9)	11 (7,8)	0.01

Presence of diarrhea (%)	13 (8,4)	45 (31,9)	< 0.001
Presence of perianal pain (%)	6 (3,9)	26 (18,4)	< 0.001
Presence of central venous catheter (%)	116 (75,3)	115 (81,5)	0.11
Presence of urinary catheter (%)	0 (0)	2 (1,4)	0.13
Mean length of stay in days before the FN ( $\pm$ SD)	13,4 (10,1)	17,9 (18,8)	0.04
Onset of fever after 48 hours of hospitalization (%)	120 (77,9)	119 (84,4)	0.157
Treatment of bacterial infection in the last 30 days (%)	48 (31,1)	61 (43,2)	0.03
Prophylaxis			
- Sulfamethoxazole / trimethoprim (%)	130 (84,4)	128 (90,7)	0.09
- Fluconazole (%)	124 (80,5)	123 (87,2)	0.11
- Acyclovir (%)	130 (84,4)	125 (88,6)	0.28
Positive blood culture (%)	53 (34,4)	58 (41,1)	0.23
- Infection by gram-positive organisms (%)	20 (12,9)	26 (18,4)	0.19
- Infection by gram-negative organisms(%)	35 (22,7)	36 (25,5)	0.57
- Polymicrobial infection (%)	5 (3,2)	8 (5,6)	0.31
- Antibiotic-resistant infection (%) <sup>δ</sup>	19 (12,3)	19 (13,4)	0.77
Invasive fungal infection (%) <sup>φ</sup>	23 (14,9)	22 (15,6)	0.87

**Note.** SD = standard deviation; BMT = bone marrow transplantation; ANC = absolute neutrophil count; FN = Febrile neutropenia; ASP = antimicrobial stewardship program.

\* Induction, Consolidation, Maintenance or None; <sup>δ</sup> methicillin-resistant staphylococcus, vancomycin-resistant enterococcus, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing enterobacteriaceae, fourth generation cephalosporin-resistant pseudomonas, carbapenem-resistant gram-negative bacteria; <sup>φ</sup> Diagnostic made through the presence of one of the following: clinically and imaging-documented infection suggesting Invasive fungal infection (sinusitis, periorbital inflammation, splenic or hepatic abscess, invasive pulmonary mycosis, skin lesion); ELISA results positive for galactomannan antigenemia; histologic confirmation of fungal infection.

**Table 2. Antimicrobial regimens prescribed in cases of noncompliance with ASP.**

<b>Antibiotic scheme</b>	<b>n (%)</b>
<b>Monotherapy</b>	126 (89,3)
- Cefepime	92 (65,2)
- Piperacillin / tazobactam	26 (18,4)
- Imipenem/meropenem	7 (4,9)
- Ciprofloxacin	1 (0,7)
<b>Combination therapy</b>	15 (10,6)
- Cefepime + metronidazole	4 (2,8)
- Cefepime + vancomycin	3 (2,1)
- Cefepime + amikacin	1 (0,7)
- Cefepime + azithromycin	1 (0,7)
- Cefepime + vancomycin + ampicillin	1 (0,7)
- Piperacillin / tazobactam + vancomycin	3 (2,1)
- Cefuroxime + azithromycin	1 (0,7)
- Vancomycin + metronidazole	1 (0,7)

**Note.** Data are no. (%)

**Table 3. Association between variables and overall 28-day mortality in FN. Univariate analysis.**

<b>Variable</b>	<b>Mortality group (n = 29)</b>	<b>Survival group (n = 266)</b>	<b><i>p</i></b>
Female sex (%)	40,1(14,0)	41,6 (15,0)	0.59
Average age in years ( $\pm$ SD)	16 (55,1)	137 (51,5)	0.69
Stage of underlying disease			
- Primary disease (%)	6 (20,6)	146 (54,8)	-
- Relapse (%)	23 (79,3)	120 (45,1)	0.001
Presence of Clinical Comorbidity (%)	9 (31,0)	65 (24,4)	0.44
HIV infection (%)	2 (6,8)	6 (2,2)	0,12
Phase of chemotherapy			
- BMT (%)	6 (20,6)	70 (26,3)	0.49
- Non-BMT (%)*	23 (79,3)	196 (73,6)	-
ANC			
- In the diagnosis of FN ( $\pm$ SD)	245,1 (271,7)	205,8 (207,9)	0.38
- < 100 cells/mm <sup>3</sup> in the diagnosis of FN (%)	10 (34,4)	114 (42,8)	0.39
- Mean time to recovery from neutropenia in days ( $\pm$ SD)	12,4 (10,8)	13,0 (12,8)	0.83
MASCC Score			
- High risk (%)	18 (62,0)	61 (22,9)	< 0.001
Hypotension (%)	9 (31,0)	21 (7,8)	<0.001
Presence of skin manifestations of infection (%)	2 (6,8)	48 ( 18,0)	0.15
Suspected source of infection in oral cavity (%)	2(6,8)	12 (4,5)	0.53
Presence of diarrhea (%)	9 (31,0)	49 (18,4)	0.091

Presence of perianal pain (%)	3 (10,3)	29 (10,9)	0.87
Presence of central venous catheter (%)	17 (58,6)	214 (80,4)	0.007
Presence of urinary catheter (%)	2(6,8)	0 (0)	<0.001
Mean length of stay in days before the FN ( $\pm$ SD)	19,9 (26,3)	15,1 (14,1)	0.13
Onset of fever after 48 hours of hospitalization (%)	20 (68,9)	219 (82,3)	0.07
Treatment of bacterial infection in the last 30 days (%)	16 (55,1)	93 (34,9)	0.03
Prophylaxis			
- Sulfamethoxazole / trimethoprim (%)	27 (93,1)	231 (86,8)	0.34
- Fluconazole (%)	26 (89,6)	221 (83,0)	0.37
- Acyclovir (%)	26 (89,6)	229 (86,0)	0.60
Positive blood culture (%)	20 (68,9)	91 (34,2)	0.001
- Infection by gram-positive organisms (%)	5 (17,2)	41 (15,4)	0.80
- Infection by gram-negative organisms (%)	17 (58,6)	54 (20,3)	<0.001
- Polymicrobial infection (%)	4 (13,7)	9 (3,3)	0.01
- Antibiotic-resistant infection (%) <sup>δ</sup>	5 (17,2)	33 (12,4)	0.48
Invasive fungal infection (%) <sup>ϕ</sup>	9 (31,0)	36 (13,5)	0.01
Adherence to the ASP	6 (20,6)	148 (55,6)	0.001

**Note.** SD = standard deviation; BMT = bone marrow transplantation; ANC = absolute neutrophil count; FN = Febrile neutropenia; ASP = antimicrobial stewardship program.

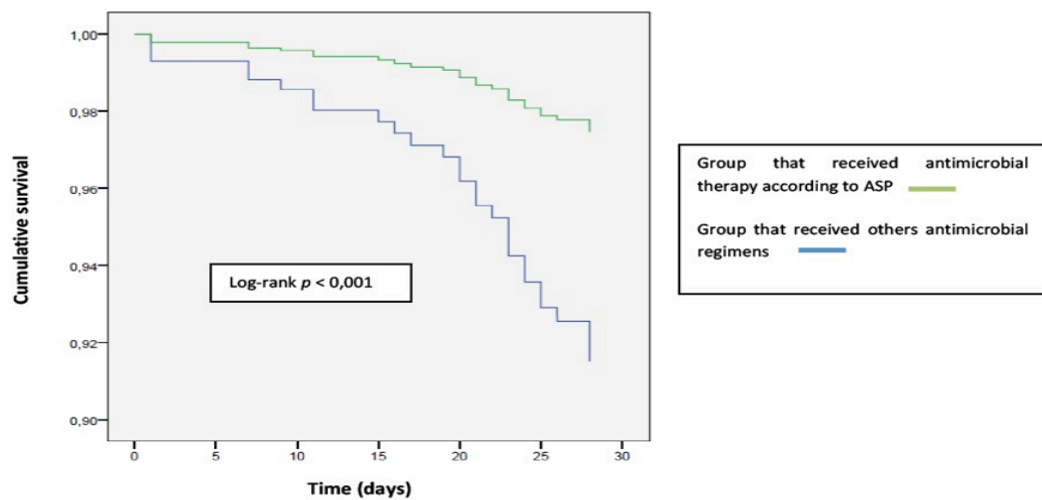
\* Induction, Consolidation, Maintenance or None; <sup>δ</sup> methicillin-resistant staphylococcus, vancomycin-resistant enterococcus, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing enterobacteriaceae, fourth generation cephalosporin-resistant pseudomonas, carbapenem-resistant gram-negative bacteria; <sup>ϕ</sup> Diagnostic made through the presence of one of the following: clinically and imaging-documented infection suggesting Invasive fungal infection (sinusitis, periorbital inflammation, splenic or hepatic abscess, invasive

**Table 4. Association between variables and overall 28-day mortality in FN. Multivariate analysis.**

<b>Variable</b>	<b>Mortality group</b>	<b>Survival group</b>	<b>HR (95% CI)</b>
Adherence to the ASP	6 (3,9)	148 (96,1)	0.29 (0.11 – 0.72)
Relapsing underlying disease	23 (16,1)	120 (83,9)	2.96 (1.16 – 7.54)
High-risk MASCC score	18 (22,8)	61 (77,2)	2.97 (1.29 – 6.87)
HIV infection	2 (25)	6 (75)	4.90 (1.08 – 22.17)
Gram-negative bacteraemia	17 (23,9)	54 (76,1)	3.80 ( 1.74 – 8.27)
Presence of central venous catheter	17 (7,4)	214(92,6)	0,38 (0.17 – 0.85)
Presence of vesical catheter	2 (100)	0 (0)	32.16 (5.00 – 206.78)

**Note.** Data are no. (%). HR = hazard ratio; 95% CI = confidence interval 95%; ASP = antimicrobial stewardship program.

**Figure 2. Comparison of survival curves 28 days after onset of febrile neutropenia in patients undergoing initial antimicrobial therapy recommended by antimicrobial stewardship program and those submitted to other antimicrobial regimens.**



**Table 5. Predictors for noncompliance with ASP in febrile neutropenia. Multivariate analysis.**

Variable	Adherence	Non-adherence	RR (95% CI)
Hypotension	4 (13,3)	26 (86,7)	1.90 (1.37- 2.63)
Diarrhea	13 (22,4)	45 (77,6)	2.13 (1.66 – 2.73)
Perianal pain	6 (18,7)	26 (81,3)	2.08 (1.54 – 2.82)
Suspected source of infection in oral cavity	3 (21,4)	11 (78,6)	2.45 (1.75 – 3.43)
Cutaneous manifestations of infection	8 (16,0)	42 (84,0)	2.34 (1.81 – 3.04)

**Note.** Data are no. (%). RR = relative risk; 95% CI = confidence interval 95%.



## 6 Considerações Finais

O estudo apresentado nesta dissertação evidenciou redução de mortalidade pela aderência ao programa de controle de antimicrobianos em pacientes com neutropenia febril que necessitaram de tratamento intravenoso hospitalar. A análise dos fatores de risco encontrados para a não-adesão ao PCA, evidenciou que a manifestação de sinais ou sintomas que exigem modificação da terapia antimicrobiana inicial constitui o principal determinante para o não seguimento das diretrizes preconizadas pelo PCA e, conseqüentemente, para o maior risco de morte durante o episódio de NF – achado que pode denotar o baixo grau de conhecimento, por parte dos prescritores, dos aspectos clínicos que demandam ampliação da cobertura antimicrobiana inicial. O grande impacto em mortalidade, mostrado neste trabalho pela adesão ao PCA em NF, com necessidade de se tratar apenas 15 pacientes de acordo com as recomendações do PCA para que se possa evitar 1 morte, evidencia a importância da implementação ostensiva de medidas que objetivam otimizar adesão médica às diretrizes dos programas de controle de antimicrobiano.