



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**AVALIAÇÃO DA IMPLANTAÇÃO DO “PROTÓCOLO ASSISTENCIAL DE MANEJO DA  
NEUTROPENIA FEBRIL” NO HCPA.**

Joice Zuckermann

Orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup> Leila Beltrami Moreira

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2006

Z94a **Zuckermann, Joice**

Avaliação da implantação do “protocolo assistencial de manejo da neutropenia febril” no HCPA / Joice Zuckermann ; orient. Leila Beltrami Moreira. – 2006.

138 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Neutropenia 2. Protocolos clínicos 3. Planejamento de assistência ao paciente 4. Hospital de Clínicas de Porto Alegre I. Moreira, Leila Beltrami II. Título.

NLM: WH 200

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Dedicatória

À Profª Leila,

Pela dedicação, comprometimento e seriedade durante a orientação deste trabalho e sobretudo, pelo exemplo de vida.

## Agradecimentos

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Leila Beltrami Moreira, pelo incentivo e pela oportunidade de realizar este trabalho.

À Paula Stoll pela colaboração e apoio incansável para a realização deste trabalho.

Às estagiárias Letícia Vale Scriebel , Paola dos Santos, Raquel Valente, Daniela dos Santos e Laura Moreira pela colaboração na coleta de dados para a realização do estudo.

À Dr<sup>a</sup>. Maria Angélica Ferreira Pires pelo seu apoio para a realização deste estudo.

À Comissão de Medicamentos, Dr. Guilherme Becker Sander, Enf<sup>a</sup> Heloísa Helena K. Höefel e Dr. Roberto Amaral pelo apoio.

À Comissão de Controle de Infecção, Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker e Dr. Rodrigo de Pires dos Santos.

À equipe do Centro de Informações sobre Medicamentos pela força e disposição.

Ao Serviço de Hematologia, Dr<sup>a</sup> Rosane Bittencourt, Dr<sup>a</sup> Alessandra Aparecida Paz e Dr<sup>a</sup> Laura Fogliatto pela colaboração.

À amiga Elvira Alicia Aparício Cordeiro, pelo incentivo e apoio.

Ao Dr. Henrique Bittencourt na discussão dos casos.

Ao HCPA pela possibilidade de desenvolver este estudo, em especial ao Serviço de Farmácia: Simone Dalla Costa Mahmud, Jacqueline Martinbiancho, Thalita Jacoby, Daiandy da Silva, Luciana dos Santos e Mayde Torriani pelo incentivo e apoio.

Ao GSIS, em especial ao Rogério Fossati pela colaboração na seleção dos dados.

Ao Valério Rodrigues Aquino pela contribuição nos dados microbiológicos.

Aos pais, Norbert e Sara, por me ensinarem os caminhos e valores para chegar até aqui e continuar a caminhada.

À família Unikowski, Zil, Débora, Jéssica e Liz pela força incondicional.

À Débora, amiga, irmã sempre presente nos momentos importantes da vida.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	I
LISTA DE TABELAS.....	II
LISTA DE QUADROS.....	III
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>V</b>
<b>1. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>12</b>
1.1. Hematopoese e Neutropenia .....	12
1.1.1. Caracterização da neutropenia.....	13
1.1.2. Classificação da neutropenia.....	14
1.1.3. Neutropenia febril.....	16
1.2. Avaliação do risco do paciente com neutropenia febril.....	17
1.3. Microorganismos causadores de infecção.....	21
1.3.1. Prevalência.....	21
1.3.2. Resistência aos antimicrobianos.....	25
1.4. Terapia antimicrobiana.....	29
1.4.1. Protocolos de manejo de neutropenia febril.....	32
1.5. Protocolos Assistenciais.....	45
1.6. Referências consultadas.....	51
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>57</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>58</b>
3.1. Objetivo geral.....	58
3.2. Objetivos específicos primários.....	58
3.3. Objetivos específicos secundários.....	58
<b>4. ARTIGOS EM INGLÊS.....</b>	<b>59</b>

4.1. Compliance with one clinical protocol for the diagnose and treatment of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes.....	59
4.2. Microbiological findings in febrile neutropenic patients in a tertiary hospital of southern Brazil.....	77
<b>5. ARTIGOS EM PORTUGUÊS.....</b>	<b>92</b>
5.1 Concordância com um protocolo clínico para diagnóstico e tratamento de neutropenia febril e impacto nos desfechos clínicos.....	92
5.2 Achados microbiológicos em pacientes com neutropenia febril, em hospital terciário do sul do Brasil.....	111
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	127
ANEXOS.....	129
I - Protocolo Assistencial de Manejo da Neutropenia Febril.....	129
II – Distribuição da doenças de base conforme o grupo.....	131

**LISTA DE ABREVIATURAS**

AEHH	Asociación Española de Hematología y Hemoterapia
AGIHO	Guidelines of the Infectious Disease Working Party of German Society of Hematology and Oncology
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESBL	Beta lactamases de espectro estendido
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IDSA	Infectious Diseases Society of America
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MIC	Concentração Inibitória Mínima
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NNISS	National Nosocomial Infections Surveillance System
SEQ	Sociedad Española de Quimioterapia
SENTRY	Programa de Vigilância Epidemiológica e Resistência Antimicrobiana
T	Temperatura



**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1.	Classificação das neutropenias segundo a origem.....	15
Tabela 2.	Fármacos associados com neutropenia no estudo da Holanda.....	15
Tabela 3.	Modelo de Talcott.....	19
Tabela 4.	Sistema de escore – MASCC.....	20
Tabela 5.	Principais patógenos relacionados à febre em pacientes neutropênicos.....	24
Tabela 6.	Recomendações para terapia antimicrobiana empírica inicial em pacientes neutropênicos febris de alto risco.....	42

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1.	Terapia empírica inicial – NCCN.....	34
Quadro 2.	Terapia empírica inicial – IDSA.....	35
Quadro 3.	Terapia empírica inicial – CHG.....	36
Quadro 4.	Terapia empírica inicial – AGIHO – ASO.....	38
Quadro 5.	Terapia empírica inicial – SEQ/AEHH.....	39
Quadro 6.	Terapia empírica inicial – CSCI.....	40
Quadro 7.	Terapia empírica inicial – HCPA.....	41

## INTRODUÇÃO

Neutropenia é uma reação adversa comum à quimioterapia. Segundo estimativas americanas, ocorrem em torno de 60.000 casos de hospitalizações por neutropenia por ano, com taxa de mortalidade estimada em 6,8%. São particularmente comuns em pacientes com tumores hematológicos e têm custo médio de U\$13.372,00 por hospitalização (1).

Apesar do desenvolvimento de tratamentos com melhor resposta tumoral, a neutropenia pode comprometer o resultado do tratamento, pois aumenta a suscetibilidade a infecções. Por isso, pacientes neutropênicos que desenvolvem febre ou sinais de sepse devem receber antimicrobiano precocemente, adaptado aos padrões ecológicos locais. Contudo, o tratamento empírico com antimicrobianos de amplo espectro facilita o desenvolvimento de resistência bacteriana, tornando imprescindível o estabelecimento de diretrizes de tratamento de acordo com o patógeno predominante e padrões de resistência locais.

Com a finalidade de orientar e diminuir a variabilidade no manejo de situações clínicas específicas, incluindo o uso de antimicrobianos, protocolos têm sido desenvolvidos e implementados nas instituições, propiciando melhora nos desfechos clínicos e diminuição dos custos do tratamento. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), foi desenvolvido, a partir de diretrizes internacionais, um protocolo assistencial para manejo de neutropenia febril e implementado no ano de 2003.

A presente dissertação apresenta uma revisão sobre aspectos do tratamento da neutropenia febril, resistência microbiana aos antimicrobianos, desenvolvimento e aplicação de protocolos. Finalmente, apresentamos os resultados do estudo desenvolvido com os objetivos de avaliar a adesão ao protocolo assistencial de manejo da neutropenia febril no HCPA e impacto de sua implementação sobre desfechos clínicos.

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1. Hematopoese e Neutropenia

A hematopoese é o processo de formação e amadurecimento das diferentes células sangüíneas, sendo a medula óssea o órgão responsável pela sua produção. No sistema hematopoético existe um reservatório constante de células indiferenciadas denominadas células tronco ou *stem cell*. Estas células primordiais pluripotentes, com capacidade de auto-renovação, são capazes de originar e reconstituir as diferentes linhagens de células maduras(2). Existem duas linhagens celulares primordiais: a mielóide (eritrócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos/mastócitos, monócitos, megacariócitos) e a linfóide (linfócitos B, T e células *Natural Killer*). É no microambiente da medula óssea que as células hematopoéticas interagem com os fatores de crescimento, células acessórias e as células do estroma para a auto-renovação e diferenciação.

Os neutrófilos, juntamente com os basófilos e eosinófilos, constituem os leucócitos granulócitos que se caracterizam pela presença de grânulos citoplasmáticos e núcleo em lóbulos. Os neutrófilos normalmente perfazem 60 a 70% do total de leucócitos, com limites de referência populacionais de 1.600 a 7.000 por microlitro ( $\mu\text{L}$ ) ou milímetro cúbico( $\text{mm}^3$ ) (3).

A taxa de produção de neutrófilos é muito alta, mais de  $10^{11}$  células/dia. Depois de alguns dias na medula óssea, ao serem liberados para a corrente sangüínea, os neutrófilos circulam livremente durante algumas horas antes de penetrarem no espaço extravascular, à procura de algum alvo para fagocitar e destruir. A metade dos neutrófilos do sangue periférico circula, por razões desconhecidas, junto ao endotélio, não sendo por isso incluída nas medidas de contagem de leucócitos. Assim, o verdadeiro conteúdo de neutrófilos no sangue periférico consiste no dobro daquele obtido através da contagem

de neutrófilos, cujo acesso restringe-se ao reservatório circulante, mas não ao marginado, que representa população neutrofílica de igual tamanho.

A suspeita de neutropenia usualmente surge em pacientes com infecções freqüentes e graves, sendo o diagnóstico confirmado por baixas contagens sangüíneas.

### **1.1.1. Caracterização de neutropenia**

Neutropenia é definida pela contagem de neutrófilos inferior a  $1500/\text{mm}^3$  de sangue(2). Na vigência de neutropenia, aumenta a suscetibilidade do indivíduo para infecção, com freqüência e gravidade inversamente proporcionais às contagens de neutrófilos. Além disso, a duração da neutropenia é um importante determinante de infecção, sendo que baixas contagens de neutrófilos e neutropenia prolongada (neutrófilos  $<500$  células/ $\text{mm}^3$  por 10 dias) constituem o maior fator de risco para infecção iminente. Além das mudanças quantitativas na contagem de neutrófilos, anormalidades da função fagocítica ou outros déficits na resposta imune podem aumentar o risco para infecção no paciente neutropênico (4;5).

Os defeitos na medula óssea são responsáveis pela maioria das neutropenias. Pode ocorrer insuficiência do compartimento medular em consequência de lesão direta, quando a medula óssea contém um número de células hematopoéticas menor do que o normal, ou defeitos de maturação das células hematopoéticas, caracterizados principalmente por número normal ou aumentado de células hematopoéticas morfológicamente anormais. Em ambas as situações, a neutropenia ocorre freqüentemente com anormalidades no número de plaquetas e de eritrócitos.

No compartimento do sangue periférico, as anormalidades decorrem de desvios de neutrófilos do compartimento circulante para o compartimento marginado

(pseudoneutropenia). Tanto a produção quanto a utilização dos neutrófilos estão normais, porém o tamanho do compartimento marginal apresenta-se aumentado, enquanto o compartimento circulante está diminuído. Quando adquirida, a pseudoneutropenia geralmente ocorre como resposta aguda ou subaguda a infecções sistêmicas.

### **1.1.2. Classificação da neutropenia**

A neutropenia pode ser classificada em adquirida ou por defeitos intrínsecos (Tabela 1) (2). Os fármacos são responsáveis pela maioria das neutropenias adquiridas e geralmente são dependentes de dose. Este mecanismo pode envolver supressão direta da medula óssea - como os produzidos pelos agentes antineoplásicos, anticorpos, dano celular mediado pelo complemento - e destruição periférica ou depuração de neutrófilos. A recuperação da medula geralmente inicia alguns dias após a suspensão do fármaco e é precedida pelo aparecimento de monócitos e neutrófilos imaturos no sangue periférico(2). Na Tabela 2 listam-se os fármacos associados com neutropenia no estudo da Holanda (6), a partir de 425 relatos no período de 1974 a 1994, pelo *Drug Safety Unit of the Dutch Inspectorate for Health Care*. Considerando a probabilidade de agranulocitose ou neutropenia com relação causal entre exposição e desfecho, os fármacos identificados foram: cimetidina, dipirona, sulfassalazina, metildopa, espironolactona, sulfametoxazol/tripetoprima (SMZ/TMP), propiltiouracil, tiamazol, gentamicina, combinação de preparações com aminofenazona, benzilpenicilina e indometacina.

Outros fármacos mais frequentemente implicados são imunossupressores e quimioterápicos (antraciclina, cisplatina, agentes alquilantes, antimetabólitos, alcalóides da vinca, actinomicina), sendo a mielossupressão o efeito tóxico que limita as doses de muitos deles (7;8). Em estudo retrospectivo canadense, 42% dos pacientes com

carcinoma de mama recebendo quimioterapia adjuvante apresentaram neutropenia como complicação (1).

**Tabela 1. Classificação das neutropenias segundo a origem (2)****Neutropenias adquirida**

Pós-infecção

Induzida por medicamento

Neutropenia familiar benigna

Neutropenia benigna crônica na infância

Neutropenia idiopática crônica

Neutropenia autoimune

Deficiência nutricional

**Neutropenias por defeitos intrínsecos**

Agranulocitose infantil severa

Neutropenia/mielocatequisia com Leucócitos tetraplóides

Neutropenia cíclica

Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski

Síndrome Chediak-Higashi

Disgênese reticular

Disqueratose congênita

**Tabela 2. Fármacos associados com neutropenia no estudo da Holanda (6)****Fármacos**

Antimaláricos (dapsona, pirimetamina);

Agentes antiarrítmicos (procaínamida, propranolol, quinidina, amiodarona);

Penicilinas (amoxicilina, benzilpenicilina, penicilina);

Cefalosporinas (cefalexina, cefazolina, cefuroxima, cefotaxima, cefradina);

Sulfametoxazol/trimetoprima;

Gentamicina, clindamicina;

Derivados tiouracilas (metiluracila, propiltiouracila);

Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina);

Inibidores da ECA (captopril, enalapril);

Hidroclorotiazida com poupador de potássio;

Derivados da sulfoniuréia (glibenclamida, tolbutamina);

Antagonistas do receptor H<sub>2</sub> (ranitidina, omeprazol, cimetidina);

Analgésicos não opióides (ácido salicílico, paracetamol, dipirona, ibuprofeno, naproxeno).



### 1.1.3. Neutropenia febril

Neutropenia febril é caracterizada pela contagem de leucócitos inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup> ou de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup> e presença de temperatura oral  $\geq 38,3^{\circ}$  C, que persista por 1h (4;9).

Febre em pacientes neutropênicos é considerada emergência médica e deve-se considerar provável presença de infecção. Entre 48% e 60% dos pacientes neutropênicos tornam-se febris (5).

A partir dos registros de hospitalizações por neutropenia febril em sete estados americanos, Caggiano e colaboradores(1) projetaram para os Estados Unidos, 60.294 pacientes hospitalizados por ano com neutropenia, sendo 22.060 pacientes com tumores hematológicos, 11.718 casos de leucemias e 9.256 de linfomas não – Hodgkin. A alta taxa de mortalidade projetada (3,4% a 10,5%) foi associada a carcinomas de pulmão e brônquios (10,5%), leucemia (8,2%) e carcinomas gástricos (7,8%). A média de internação foi de  $9,2 \pm 10,4$  dias com um custo de U\$  $13.372 \pm 21.000$ . Pacientes com neoplasias hematológicas apresentaram tempo médio de hospitalização de 12,8 dias e média de custo de U\$ 20.400. A projeção para pacientes com leucemias que são internados por neutropenia foi de U\$ 28.200, linfoma não-Hodgkin U\$11.600 e doença de Hodgkin U\$ 11.100.

Em ensaios clínicos de avaliação de tratamentos antimicrobianos em neutropênicos, a mortalidade varia de 1,6% a 26% (10-16). A mortalidade devido à infecção em pacientes com bacteremia por gram-negativos pode chegar a 40% (17). A incidência de infecção oculta aumenta com a gravidade da neutropenia. Bacteremia em pacientes com doenças

malignas está documentada em 20% dos casos (9). A mortalidade secundária a infecções relacionadas à quimioterapia é alta, principalmente quando a administração do antimicrobiano adequado é tardia (18).

A etiologia da infecção no paciente neutropênico febril está relacionada a vários fatores como presença de cateteres, condições ambientais locais, colonização, uso de determinados antimicrobianos para tratamento e para profilaxia (19). As deficiências específicas aumentam a suscetibilidade a vários patógenos que seriam erradicados pelos mecanismos de defesa normal do hospedeiro. Pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica - por exemplo, esquemas que usam citarabina no tratamento de leucemia aguda - causam o rompimento da barreira epitelial das mucosas permitindo o desenvolvimento de infecções oportunistas (9). A barreira epitelial rompida e a neutropenia predispõem o paciente a infecções por microorganismos que colonizam o intestino como coliformes, *Pseudomonas aeruginosa*, estreptococos e cândida.

### **1.2. Avaliação do risco de infecção em paciente com neutropenia febril**

Pacientes neutropênicos com febre são considerados por muitos investigadores uma população heterogênea em relação à resposta à terapia antimicrobiana inicial, ao risco para desenvolvimento de complicações clínicas sérias e mortalidade. O desenvolvimento de abordagens seguras e viáveis implica na existência de regras de predição clínica confiáveis, validadas e aceitas universalmente para a identificação de pacientes de baixo risco para complicações clínicas. Alguns fatores prognósticos predizem a resposta ao tratamento empírico, o desenvolvimento de bacteremia e o resultado final dos episódios de neutropenia febril, tais como: a duração e gravidade da neutropenia, leucemia aguda, administração de quimioterapia na recaída, altas temperaturas, choque e o fato do paciente estar internado no início da febre (20).

Os estudos para a elaboração de modelos para a avaliação de risco têm sido desenvolvidos em pacientes com câncer, em que os episódios de neutropenia febril induzidos pelo tratamento quimioterápico estão associados com 21% de complicações clínicas sérias e com 4% a 30% de óbitos (21). O padrão de recomendação para estes pacientes é de hospitalização até que a febre e a granulocitopenia sejam resolvidas. A identificação de pacientes que permanecem em condições estáveis, com baixo risco para complicações clínicas, permite o uso de estratégias mais custo-efetivas, como tratamento ambulatorial.

Alguns modelos têm sido propostos, como o de Talcott e colaboradores (21) e, posteriormente, o MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer).

Talcott e colaboradores (21;22) desenvolveram regras de predição clínica classificando os pacientes em quatro grupos de risco (Tabela 3), a partir da avaliação de dados de pacientes adultos, internados ou ambulatoriais, nas primeiras 24h após o início da febre, em 261 episódios de neutropenia febril, durante um ano. A variável dependente foi definida como o desenvolvimento de pelo menos uma complicação clínica grave como: hipotensão, falência respiratória, alteração no estado mental, alterações no eletrocardiograma (ECG), anormalidades neurológicas focais, sangramento, insuficiência cardíaca congestiva e outras. O estudo identificou alto risco de tratamentos intensivos, como transplante de células hematopoéticas e terapia de indução para leucemia aguda, para ocorrência de febre ( $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$  ou  $102^{\circ}\text{F}$ ), bacteremia documentada ou a presença de neutropenia grave ( $<100$  células/ $\text{mm}^3$ ). O risco de desenvolvimento de complicações foi classificado de acordo com a possibilidade de controlar o câncer, presença de comorbidades e tipo de cuidado ao paciente internado ou em regime ambulatorial. (17). O julgamento foi baseado na avaliação retrospectiva combinada com a avaliação clínica do médico. Os autores concluíram que pacientes neutropênicos com câncer controlado, sem

comorbidades associadas e ambulatoriais que desenvolveram febre poderiam ser classificados como baixo risco, com expectativa para complicações grave menor que 5%. Esse esquema de classificação foi prospectivamente validado em um estudo conduzido em dois hospitais dos EUA em 1992 (22;23).

Tabela 3: Modelo de Talcott

---

**Grupo I:** pacientes internados (101 de 261) com neutropenia febril. Taxa de complicações: 34% e mortalidade 13%.

---

**Grupo II:** pacientes ambulatoriais (22 de 261) com comorbidades graves (hipotensão; desidratação; insuficiência renal, hepática ou respiratória; alteração do *status* mental; sangramento não controlado; hipercalcemia). A razão de internação não é febre e neutropenia. Taxa de complicações: 55% e mortalidade 12% .

---

**Grupo III:** pacientes ambulatoriais (26 de 261) que desenvolveram febre e neutropenia, ausência de comorbidades graves, mas com câncer não controlado (leucemia não em completa remissão ou outro câncer em progressão de doença durante a última quimioterapia). Taxa de complicações: 31%.

---

**Grupo IV:** pacientes clinicamente estáveis (112 de 261) (tumor responde ao tratamento sem comorbidade associada). Nenhum paciente morreu durante o episódio febril. Taxa de complicações: 2%.

---

Estudo observacional conduzido pela *Study Section on Infections of Multinational Association of Supportive Care* ( MASCC) (22) foi realizado com o objetivo de desenvolver um sistema de escore validado internacionalmente, capaz de identificar os pacientes neutropênicos febris de baixo risco (alta probabilidade de resolução da febre sem o desenvolvimento de complicações graves ou morte), no início do episódio de febre. Foram incluídos 1139 pacientes com câncer, neutropênicos febris, tratados com antibioticoterapia empírica, em 20 instituições de 15 países, no período de dezembro de

1994 a novembro de 1997. Na tabela 4 listam-se as características avaliadas, facilmente identificáveis no início do episódio febril, que predizem baixo risco para complicações clínicas. A partir da pontuação de cada fator foi construído um escore que permite classificar o paciente em alto ou baixo risco. O escore final correlacionou-se inversamente com o risco de complicações clínicas graves (Figura 1) e permite identificar pacientes que podem receber alta hospitalar precoce ou receber tratamento ambulatorial (17;22;24). O ponto de corte em 21 proposto pelos autores confere valor preditivo positivo para baixo risco de 94% e sensibilidade de 80%, mostrando-se superior ao modelo de Talcott (valor preditivo positivo 96% e sensibilidade 32%).

Tabela 4. Sistema de escore - MASCC.

Característica	Peso
Sem sintomas ou sintomas leves	5
Ausência de hipotensão	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva	4
Tumor sólido ou sem infecção fúngica prévia	4
Ausência de desidratação	3
Sintomas moderados	3
Paciente ambulatorial	3
Idade < 60 anos	2
Escore máximo = 26 (20;22)	

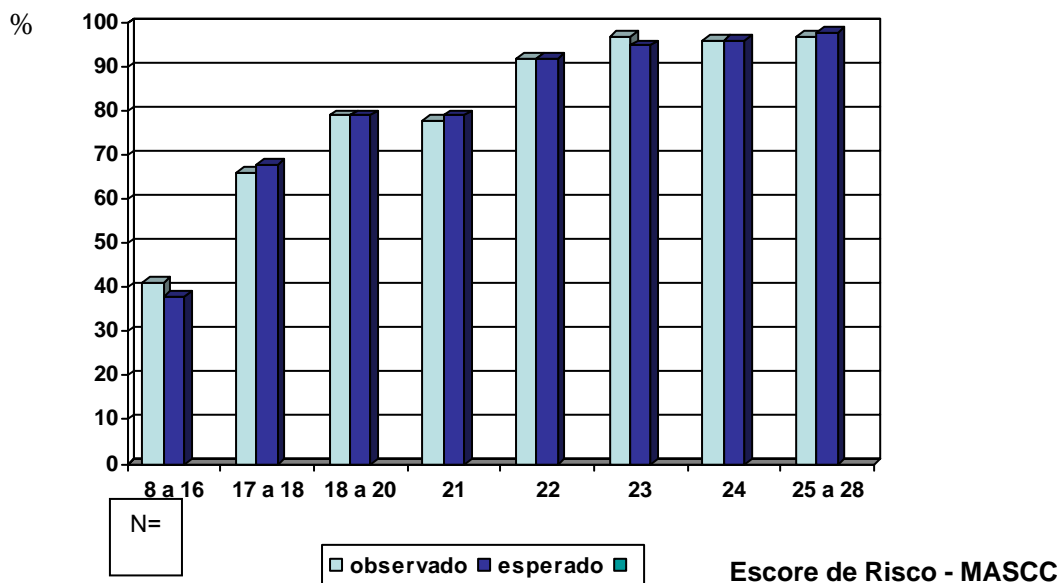


Figura 1. Taxas observadas e previstas da resolução da febre sem o desenvolvimento de complicações clínicas graves para os vários valores do sistema de escore (22) .

### 1.3. Microrganismos causadores de infecção em pacientes neutropênicos

#### 1.3.1 Prevalência

Os principais patógenos relacionados à febre em pacientes neutropênicos estão listados na Tabela 5 (4). O perfil de microrganismos causadores de infecção nesses pacientes tem mudado nas últimas décadas. A prevalência de organismos gram-negativos, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, que na década de 70 e 80 representavam 60% a 70% das infecções microbiologicamente documentadas vem diminuindo, enquanto que a frequência de bactérias gram-positivas, principalmente *Staphylococcus coagulase-negativa* e *S. aureus* tem aumentado, chegando a 55-70% (25-27). As razões para as mudanças nos padrões dos patógenos infectantes podem estar associadas com a toxicidade dos tratamentos quimioterápicos mais intensos que causam mucosite oral acentuada e diarreia, aumentando o risco de infecção por bactérias gram-positivas presentes na flora oral. O aumento de cateteres semi-implantados favorece maior incidência de infecções por *Staphylococcus coagulase-negativa* e outros cocos gram-positivos (*S. aureus*) que colonizam a pele.

Gaytán-Martínez e colaboradores (28), identificaram 120 episódios de neutropenia febril em pacientes com câncer, com 42 culturas positivas, em 39 pacientes. Bactérias representaram 89% dos 47 microorganismos isolados, sendo 48% organismos gram-positivos e 52% bacilos gram-negativos. Os patógenos mais frequentemente isolados durante a neutropenia febril foram *Staphylococcus* coagulase-negativa (28%) e *Escherichia coli* (21%). Segundo artigo de González, citado por Kanamuru A, 2004(29), a Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC) documentou, em 320 culturas isoladas de 288 episódios de bacteremia, predominantemente germes gram-positivos (63%). Em outro estudo (18), em menos de 5% dos pacientes com neutropenia febril foram identificadas bacteremias por germes anaeróbicos. Em um estudo avaliando os pacientes submetidos à transplante de células tronco hematopoéticas, *Streptococcus viridans* foi o principal causador de bacteremia(19).

O uso de fluoroquinolonas foi um dos fatores significativamente associados com o desenvolvimento de bacteremia por estreptococos, especialmente quando em combinação com bloqueadores H<sub>2</sub> e outros antiácidos, provavelmente devido ao aumento da colonização da flora gástrica e esofágica por estreptococos orais (4;30;31;31).

Infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) tornaram-se a principal causa de infecção nosocomial no mundo e endêmica nos hospitais dos Estados Unidos. O sistema nacional de vigilância de infecções nosocomiais (NNISS) registrou um aumento de 4% nos anos 1980 para 50% nos anos 1990 (32).

Acima de 20% dos pacientes com neutropenia podem sofrer infecção fúngica sistêmica(25). Geralmente são infecções secundárias em pacientes com neutropenia prolongada e profunda, sendo 5% descrita como infecção inicial. Oitenta a 90% dessas infecções são causadas por *Candida* sp. (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, etc.);

*Aspergillus sp.* ; *Fusarium*; *Scedosporium*(27). Fungos são a causa mais comum de infecção secundária entre estes pacientes, que recebem antimicrobianos de amplo espectro durante o tratamento. Candidemia tem sido uma importante complicação em pacientes com neutropenia prolongada, sendo que a frequência tem diminuído com o emprego de azóis para profilaxia em pacientes de alto risco. Infecções por fungos como *Aspergillus sp.*, *Sedosporium sp.*, *Fusarium sp.*e zigomicetos, também desenvolvem-se após neutropenia prolongada ( mais de 10 dias) ou após múltiplos ciclos de quimioterapia citotóxica (9).



**Tabela 5. Principais patógenos relacionados à febre em pacientes neutropênicos (4;33).**

Bacilos e cocos gram-positivos	<p><i>Staphylococcus sp.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Coagulase-positiva (<i>Staphylococcus aureus</i>);</li> <li>▪ Coagulase-negativa (<i>Staphylococcus epidermidis</i>);</li> </ul> <p><i>Streptococcus sp.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Streptococcus pneumoniae</i>;</li> <li>▪ <i>Streptococcus pyogenes</i>;</li> <li>▪ <i>Streptococcus viridans</i>;</li> </ul> <p><i>Enterococcus faecalis/faecium:</i></p> <p><i>Corynebacterium sp.</i></p> <p><i>Bacillus sp.</i></p>
Bacilos e cocos gram-negativos	<p><i>Escherichia coli</i>;</p> <p><i>Klebsiella sp.</i>;</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>;</p> <p><i>Enterobacter sp.</i>;</p> <p><i>Proteus sp.</i>;</p> <p><i>Salmonella sp.</i>;</p> <p><i>Haemophilus influenza</i>;</p> <p><i>Acinetobacter sp.</i>;</p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i>;</p> <p><i>Pseudomonas sp.</i>;</p> <p><i>Legionella sp.</i>;</p> <p><i>Neisseria sp.</i>;</p> <p><i>Shigella sp.</i>;</p> <p><i>Serratia marcescens</i>.</p>
Bacilos e cocos anaeróbios	<p><i>Bacteroides sp.</i>;</p> <p><i>Clostridium sp.</i>;</p> <p><i>Fusobacterium sp.</i></p>

### 1.3.2 Resistência bacteriana aos antimicrobianos

Para o antimicrobiano ser eficaz, deve atingir o seu alvo, ligando-se a receptores presentes nos microorganismos, a fim de interferir nas suas funções, resultando em ação bacteriostática ou bactericida.

Concentrações do fármaco no local da infecção não devem somente inibir o microorganismo, mas devem permanecer abaixo dos níveis tóxicos para as células humanas. Se a concentração inibitória mínima (MIC) for inferior a esses níveis com esquemas posológicos viáveis, o microorganismo pode ser considerado suscetível ao antimicrobiano. Se a concentração inibitória ou bactericida não for atingida com segurança, o microorganismo é considerado resistente ao fármaco (34).

A resistência bacteriana a um agente antimicrobiano pode ocorrer através de três mecanismos básicos: o antimicrobiano não chega ao alvo, não é ativo ou o alvo é alterado.

A membrana externa de bactéria gram-negativa é uma barreira semipermeável que impede grandes moléculas polares de entrarem na célula. Moléculas polares menores, incluindo vários antimicrobianos, entram através de canais de proteínas (porinas). A ausência ou perda dos canais de porina pode desacelerar ou prevenir a entrada do fármaco na célula, reduzindo sua concentração efetiva no alvo. Se o alvo é intracelular e o fármaco requer transporte ativo para atravessar a membrana celular, mutação ou condição ambiental pode afetar o mecanismo de transporte conferindo resistência. Este é um dos mecanismos que envolvem gentamicina, que é ativamente transportada através da membrana celular, dependendo de um gradiente eletroquímico gerado por enzimas respiratórias que produzem energia através do transporte de elétrons em cadeia e por fosforilação oxidativa. A mutação na enzima e a condição anaeróbica reduzem a

quantidade de gentamicina que entra na célula, gerando resistência. Bactérias também têm bomba de efluxo que podem transportar drogas para fora da célula. Resistência à tetraciclina, cloranfenicol, fluoroquinolonas, macrolídeos e antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos são exemplos de mecanismo de bomba de efluxo.

Um segundo mecanismo geral de resistência é a inativação do fármaco. A resistência da bactéria aos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos é devida à produção de  $\beta$ -lactamases, enzimas que inativam estes antimicrobianos pela ruptura das ligações de amido no anel  $\beta$ -lactâmico (35;36). Entre as bactérias aeróbicas, a resistência aos aminoglicosídeos geralmente é devida à alteração das enzimas que são codificadas pelos genes nos plasmídeos ou nos cromossomos. A variação desse mecanismo consiste na falha da célula bacteriana em ativar a pró-droga. Essa é a base do tipo mais comum de resistência de *Mycobacterium tuberculosis* à isoniazida.

A alteração do alvo pode ser devido à mutação do alvo natural (resistência a fluoroquinolonas), modificação do alvo (tipo de proteção ribossômica de resistência a macrolídeos e tetraciclinas), ou aquisição de uma variante resistente do alvo original (resistência de *Staphylococcus* MRSA pela produção de proteínas ligadoras de penicilinas com baixa afinidade).

Resistência pode ser adquirida através de mutação e seleção, com transmissão vertical entre as células. Para a mutação e seleção terem sucesso gerando resistência, a mutação não pode ser letal e não deve alterar a virulência. Frequentemente, a resistência é adquirida por transferência horizontal a partir da célula doadora, através da transdução, transformação ou conjugação. Resistência que é adquirida através da transferência horizontal pode tornar-se rápida e amplamente disseminada tanto por clonagem da cepa resistente como por transferência a cepas suscetíveis (36).

A resistência de patógenos nosocomiais e da comunidade vem tornando-se um problema sério que ameaça a era dos antimicrobianos. O impacto da resistência dos microorganismos aos fármacos reflete-se no prolongamento do período de infecção e de internação, no aumento de morbidade e mortalidade, bem como nos custos do tratamento dos pacientes neutropênicos febris (35;37).

Mais de 70% das bactérias associadas com infecções adquiridas nos EUA são resistentes a um ou mais fármacos usados previamente para tratá-las (36). O aumento de *Haemophilus* e *Gonococcus* que produzem  $\beta$ -lactamase tem se tornado um problema terapêutico mundial, assim como de pneumococos resistentes à penicilina, que perfazem mais de 50% dos isolados em alguns países europeus e a proporção de cepas vem aumentando nos EUA (36).

A taxa de *S.aureus* resistentes à meticilina (MRSA) vem aumentando e aproximava-se de 60% em 2003 (38). Em um hospital universitário japonês, em 181 isolados da ala de hematologia no período de 1997-2002, a prevalência de *S. aureus* MRSA foi de 13,8% (29). Segundo NNIS e Rolston et al. (38;39), em alguns hospitais americanos, a prevalência de resistência à meticilina entre isolados de *Staphylococcus* coagulase-negativa chega a 70-90% e a 60% entre *S. aureus*. Dados brasileiros apontam prevalências de *S. aureus* MRSA em infecções de origem comunitária de 0 a 24,3% (32;40) e de origem hospitalar, de 64,3%(40). O Programa de Vigilância Epidemiológica e Resistência Antimicrobiana (SENTRY) descreve prevalência em isolados de pacientes com bacteremia e pneumonia no Brasil de 31,8% e 51,2%, respectivamente(41). Dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCPA mostram prevalência acumulada de 2001 a 2005 de *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativa resistentes à oxacilina de 58% e 71% no centro de tratamento intensivo (CTI) e 25% e

60% em área abertas, respectivamente ( informações da rede interna do HCPA, link Comissões permanentes - CCIH. Acesso em JAN/2006).

Infecções por enterococos resistentes à vancomicina estão usualmente relacionadas a surtos hospitalares. DiazGranado e colaboradores (42) conduziram um estudo de coorte retrospectivo para avaliar o impacto da resistência à vancomicina nos desfechos clínicos entre pacientes com neutropenia. Concluíram que a bacteremia por enterococo resistente à vancomicina está associada com aumento de mortalidade (47%), provavelmente secundário à duração prolongada da bacteremia ( $\geq 4$  dias) (42). A sensibilidade dos *Enterococcus sp.* à vancomicina no HCPA, de 2001/1 a 2005/1 foi de 92% nas hemoculturas no CTI (fonte: informações da rede interna do HCPA, link Comissões permanentes - CCIH. Acesso em JAN/2006).

A taxa de resistência também vem crescendo entre germes gram- negativos (25) e *Pseudomonas aeruginosa* chega a taxas de resistência de 9 a 12% para cefalosporinas de terceira geração, 8,3% para imipenem e 13,3% para ciprofloxacino. *Enterobacter sp.* resistente à ceftazidima e piperacilina/tazobactam tem apresentado taxas de 10 a 21%. A taxa de bacilos gram-negativos resistentes a ciprofloxacino chega a 25% em alguns centros, especialmente onde é usado como profilaxia. (25). O programa MYSTIC 2003 detectou em vinte centros brasileiros a prevalência dos seguintes microorganismos: *Pseudomonas aeruginosa* (30.3%), *E. coli* (18,6%) e *K. pneumoniae* (16,9%) com taxas de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* ao meropenem de 36%, amicacina 36,6%, cefepima 41,7%, piperacilina/tazobactam 36,2%. *E. coli* produtora de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) apresentou prevalência de 14,6%, enquanto que entre isolados de *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL apresentaram prevalência de 51,9% (43). No HCPA, a taxa de resistência de microorganismos gram-negativos no período de 2001/1 a 2005/1, em hemoculturas , foi de 25% para amicacina, 30%

piperacilina/tazobactam e 1% imipenem. *Pseudomonas sp.* apresentaram 36% de resistência em relação à amicacina, 42% ciprofloxacina e 22% a piperacilina/tazobactam no mesmo período.

Segundo Livermore, entre patógenos gram-negativos, *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia* está aumentando nas unidades de tratamento intensivo (44). *A. baumannii* tem adquirido resistência a muitos antimicrobianos exceto aos carbapenêmicos, minociclina, sulbactam e colistina. No HCPA, no período de 2001 a 2005 *Acinetobacter sp.* isolados em hemoculturas coletadas no CTI apresentaram 88% de resistência a sulfametoxazol/tripetoprima. (informações da rede interna do HCPA, link Comissões permanentes - CCIH. Acesso em JAN/2006).

No tratamento de infecções fúngicas em pacientes neutropênicos febris, a recuperação da medula óssea é um forte preditor da eficácia, não importando se a cepa é resistente ou suscetível. Outros fatores podem estar associados à falha de eficácia como infecção em local pouco vascularizado (abscesso), presença de cateteres e próteses, baixa absorção e rápida eliminação ou metabolização do antifúngico. A prevalência de resistência ao fluconazol em hospitais brasileiros (SP e RJ) foi de 2,5% limitada a *Candida krusei* e *Candida glabrata*. A baixa taxa de resistência foi atribuída ao uso infrequente de fluconazol nos hospitais onde foi realizado o estudo (45).

#### **1.4. Terapia antimicrobiana**

O sucesso da terapia antimicrobiana nas infecções depende de vários fatores, além da concentração do antimicrobiano no sítio da infecção, que deve ser suficiente para inibir o crescimento do microorganismo. Fatores como pH e alta concentração de proteínas também podem impedir a atividade do fármaco.

Terapia empírica refere-se ao tratamento antimicrobiano sem confirmação microbiológica. No tratamento empírico em geral, a seleção do antimicrobiano inicial deve ser guiada pela história do paciente, alergias, sintomas, sinais, uso recente de antimicrobianos, dados dos exames culturais e conhecimento dos padrões de infecção hospitalar (4;46). Se as defesas do hospedeiro estão intactas e ativas, o efeito inibitório mínimo como o promovido pelos agentes bacteriostáticos pode ser suficiente. Nos pacientes imunocomprometidos, o esquema inicial deve promover cobertura ótima para os microorganismos possíveis e ter ação bactericida (34).

As estratégias de manejo do paciente neutropênico febril enfatizam a avaliação do risco para complicações clínicas decorrentes da neutropenia febril e da suscetibilidade individual dos pacientes (4;46). As opções de tratamento incluem agentes antimicrobianos, normalmente administrados empiricamente, e fatores estimuladores de colônias (4;47).

Vários esquemas antimicrobianos têm sido estudados como terapia empírica inicial, mas nenhum tem sido claramente superior. O melhor esquema de terapia empírica aplicado em um hospital nem sempre é a melhor escolha em outros, pois existem variações locais na frequência de certos patógenos e de germes resistentes aos fármacos (47).

A maioria dos esquemas apresenta cobertura para gram-positivos e gram-negativos, especialmente *P.aeruginosa* e compreendem: (46).

- Monoterapia: ceftazedima, imipenem, meropenem ou cefepima.
- Dupla cobertura: beta-lactâmicos e aminoglicosídeos ou dois beta-lactâmicos .

Os antimicrobianos devem ser administrados o quanto antes, com doses completas ou ajustadas de acordo com a função hepática e/ou renal. A resposta clínica e as culturas

devem ser monitoradas e o tratamento ajustado. A Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomenda evitar as combinações de cisplatina, anfotericina B, ciclosporina, vancomicina e aminoglicosídeos devido à toxicidade renal (4).

Há muitos anos a combinação de aminoglicosídeos e antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos tem sido o padrão ouro no tratamento dos episódios de febre nos pacientes neutropênicos devido ao amplo espectro de ação e a potencial atividade sinérgica para gram-negativos (24;48).

A principal descoberta para o sucesso do tratamento nas infecções dos pacientes neutropênicos foram os agentes antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos de amplo espectro. Por exemplo, carbenicilina reduziu as taxas de mortalidade associadas à septicemia devido a *Pseudomonas spp.* de 80% a 25% (49). Em metanálise, Paul M e colaboradores concluíram que monoterapia com antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos pode ser um padrão de tratamento para pacientes com febre e neutropenia (50).

O uso de vancomicina tem sido reservado para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Streptococcus viridans* resistente(47). A adição de vancomicina ao esquema antimicrobiano inicial deve ser considerada em pacientes com hipotensão, mucosite, com foco de infecção na pele ou cateter, história de colonização por MRSA ou recente profilaxia com quinolonas. O tratamento empírico com vancomicina deve ser interrompido nos pacientes que apresentarem crescimento nas culturas em 48h (47).

A maioria dos autores recomenda iniciar antifúngicos de forma empírica , se a neutropenia e febre persistirem por sete dias ou mais. A terapia antifúngica é rotineiramente adicionada após cinco a sete dias de neutropenia em pacientes com febre persistente. Anfotericina B dexicolato tem sido o antifúngico de eleição, porém devido à



nefrototoxicidade e outras reações relacionadas a sua infusão, tem sido usado alternativas como os azóis( fluconazol, itraconazol e voriconazol), echinocandis (caspofungina) e formulações lipídicas de anfotericina (18;27).

#### **1.4.1 Protocolos de manejo de neutropenia febril**

O aumento no número de pacientes imunocomprometidos, a mudança na epidemiologia da infecção e o crescimento da resistência de bactérias aos agentes antimicrobianos comumente usados têm tornado este problema um dos mais persistentes nas doenças infecciosas, hemato-oncológicas e na medicina interna geral. As defesas do paciente podem ser prejudicadas pela doença de base (mieloma, linfomas, leucemia linfocítica crônica), terapia específica (esteróides, quimioterapia citotóxica) ou manipulações iatrogênicas no paciente hospitalizado (profilaxia ou tratamento com antimicrobianos de amplo espectro, uso de cateteres semi-implantados e exposição a patógenos hospitalares) (25). Várias organizações incluindo a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e o Infectious Diseases Society of America (IDSA) têm incluído estratégias para o manejo do paciente neutropênico febril em seus *guidelines*. O desenvolvimento de protocolos para neutropenia febril está baseado em evidências, consensos e na experiência de cada local. Estas estratégias permitem promover ações potenciais de melhoria do cuidado desencorajando intervenções inefetivas.

Os protocolos para o manejo do paciente neutropênico febril disponíveis são americanos (dois), europeus (três), brasileiro (um) e um consenso chileno. Esses protocolos diferenciam-se com relação à classificação de risco, mas todos classificam os pacientes em baixo e alto risco para complicações médicas. A terapia com antimicrobianos de amplo espectro é recomendada quando o microorganismo causador é desconhecido. Para o paciente neutropênico com febre de origem desconhecida de risco intermediário ou alto, os protocolos recomendam monoterapia com antimicrobiano de

amplo espectro ou terapia combinada com aminoglicosídeo. A tabela 3 compara as recomendações de tratamento inicial para o paciente de alto risco. Em certas situações de risco, antimicrobianos, como glicopeptídeos, são necessários em infecções de cateter ou a adição de antibacterianos empíricos. Nenhum desses protocolos é baseado em uma completa revisão da literatura relevante para a formulação das recomendações. Os guias baseiam-se principalmente na opinião de especialistas e em estudos clínicos da prática corrente. Porém, permitem implementar estratégias de manejo seletivo com importantes benefícios tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde.

### 1. Clinical Practice guidelines – NCCN (51)

Origem: USA

Data publicação: 2005

Baseada em consensos.

**Justificativa:** neutropenia é a complicação mais comum nos pacientes submetidos à quimioterapia e representa o fator de risco mais importante para infecções.

**Principais patógenos causadores das infecções:** Gram-positivos: *Staphylococcus coagulase-negativa*, *S. aureus*, *Streptococcus viridans* e *Enterococcus*. Gram-negativos: *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *P. aeruginosa*. Herpes simplex, vírus respiratório sincicial, parainfluenza, influenza, *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*

Define a terapia de acordo com o organismo potencial causador da infecção, provável local da infecção, suscetibilidade local, avaliação do risco de infecção, atividade antimicrobiana de amplo espectro, evidência clínica de instabilidade, alergia a medicamentos, disfunção orgânica e terapia antimicrobiana prévia.

A classificação de risco está baseada no MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) e no modelo Talcott.

#### **Definições:**

- Febre: Uma única medida de temperatura bucal acima de 38,3°C ou  $T \geq 38,0^\circ\text{C}$  por pelo menos 1 hora na ausência de uma causa definida.
- Neutropenia: contagens de neutrófilos abaixo de 500/mm<sup>3</sup>.
  - Contagens de neutrófilos inferiores a 500/mm<sup>3</sup> aumentam a suscetibilidade para infecção. A frequência e a gravidade da infecção são inversamente proporcionais à contagem dos neutrófilos.
  - O risco de infecção grave é maior quando as contagens são inferiores a 100/mm<sup>3</sup>.
- Grupos de risco:
  - Alto risco: duração da neutropenia  $\geq 7$  dias e escore de risco MASCC menor que 21.
  - Baixo risco: duração da neutropenia  $\leq 7$  dias, escore de risco MASCC maior que 21.

Quadro 1. Terapia empírica inicial - NCCN

Categoria de risco	Monoterapia	Terapia combinada
Baixo	Ceftazidima, cefepima , piperacilina/tazobactam, carbapenêmico	Ciprofloxacino + amoxicilina/clavulanato
Alto	Ceftazidima, cefepima , piperacilina/tazobactam, carbapenêmico	Aminoglicosídeo + penicilina antipseudomonas ± inibidor da beta-lactamase ou cefalosporina de 3 <sup>a</sup> ou 4 <sup>a</sup> gerações

## 2. Guidelines IDSA (4)

Origem: USA

Data publicação: 2002

Justificativa:

**Principais patógenos causadores das infecções:** Gram-positivo: *Staphylococcus* coagulase-negativa, *S. aureus*, *Streptococcus viridans* e *Enterococcus*. Gram -: *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *P. aeruginosa.*, *Candida sp.*

A classificação de risco está baseada no modelo de Talcott e MASCC.

Baseada na experiência de especialistas em oncologia e doenças infecciosas, publicações científicas e consensos. Este guidelines é resultado predominantemente do conhecimento e experiência com doenças malignas hematopoéticas e linfomas proliferativos.

### Definições:

- Febre: Uma única medida de temperatura bucal acima ou igual a 38,3°C, na ausência de causas ambientais. Temperatura maior ou igual a 38,0° C por 1h ou mais.
- Neutropenia: Contagem de neutrófilos <500 cél /mm<sup>3</sup> ou <1000 cél/mm<sup>3</sup> com declínio previsto para ≤500 cél /mm<sup>3</sup>.

Quadro 2. Terapia empírica inicial - IDSA

Categoria de risco	Monoterapia	Terapia combinada
Baixo	Ceftazidima, cefepima , ou carbapenêmico	Ciprofloxacino + amoxicilina/clavulanato
Alto	Ceftazidima, cefepima , piperacilina/tazobactam, carbapenêmico	Aminoglicosídeo + cefepima-ceftazidima ou carbapenêmico Aminoglicosídeo + carbapenêmico

### 3.Christie Hospital Guidelines (CHG)- Neutropenic sepsis (52)

Origem: Inglaterra - Manchester

Data publicação: 2005

**Justificativa:** 50% a 60% de pacientes neutropênicos febris demonstraram ter infecções e 16% a 20% dos pacientes com contagem de neutrófilos  $< 100/\text{mm}^3$  têm bacteremia.

**Principais patógenos causadores das infecções:** Gram-positivos: *Staphylococcus* coagulase-negativa, *S. aureus*, *Streptococcus viridans*. Gram negativos: *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *P. aeruginosa*. *Influenza*, vírus respiratório sincicial.

#### Definições:

- Febre: temperatura bucal ou timpânica de  $38^{\circ}\text{C}$  ou mais mantida por uma hora, ou medida única de  $38.3^{\circ}\text{C}$ .
- Neutropenia: contagem de neutrófilos  $< 1000 \text{ cél}/\text{mm}^3$  ou  $< 500 \text{ cél}/\text{mm}^3$  a  $< 100 \text{ cél}/\text{mm}^3$ .
- Grupos de risco:
  - Alto risco: duração da neutropenia  $\geq 10$  dias
  - Baixo risco: duração da neutropenia  $\leq 7$  dias,

Quadro 3. Terapia empírica inicial - CHG

Categoria de risco	Monoterapia	Terapia combinada
Baixo	Ceftazidima, cefepima, ou carbapenêmico	Ciprofloxacino + SMZ/TMP – amoxicilina/clavulanato
Alto	Carbapenêmico	Penicilina Antipseudomona + gentamicina ou carbapenêmico carbapenêmico + gentamicina

#### 4. Guidelines AGIHO – ASO (33)

Origem: Alemanha - Sociedade Germânica de Hematologia e Oncologia

Data publicação: 2003

**Justificativa:** neutropenia é a complicação mais comum nos pacientes submetidos à quimioterapia e representa o fator de risco mais importante para infecções.

**Principais patógenos causadores das infecções:** Gram-positivos: *Staphylococcus* coagulase-negativa, *S. aureus*, *Streptococcus* sp., *Enterococcus faecalis/faecium*, *Corinebacterium* sp. Gram-negativos: *E. coli*, *Klebsiella* sp. , *P. aeruginosa*; anaeróbico: *Clostridium difficile*.; fungos: *Candida* sp. , *Aspergillus* sp.

Baseada no resultado de estudos terapêuticos e experiência local.

Define a terapia de acordo com as categorias de risco identificadas de acordo com a duração da neutropenia. A classificação de risco está baseada no MACC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer).

Classificação de risco considera complicações médicas sérias devido à infecção.

#### **Definições:**

- Febre de origem desconhecida: temperatura de  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  ou de  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  por 1h ou medida duas vezes em 12h, se contagem de neutrófilos  $< 500/\mu\text{L}$  ou  $< 1000/\mu\text{L}$  com prognóstico de diminuir para  $< 500/\mu\text{L}$ .
- Neutropenia: contagem de neutrófilos  $< 500/\mu\text{L}$  (bastonados e segmentados) ou  $< 1000/\mu\text{L}$  com prognóstico de diminuir para  $< 500/\mu\text{L}$  nos próximos dois dias.
- Febre: temperatura oral única  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  ou duas temperaturas de  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  com intervalo de 1h ou duas medidas em 12h.
- Grupos de risco:
  - Baixo risco: duração da neutropenia  $\leq 5$  dias,

- Risco intermediário: duração da neutropenia 6-9 dias,
- Alto risco: duração da neutropenia  $\geq 10$  dias

Quadro 4. Terapia empírica inicial - AGIHO – ASO

Categoria de risco	Monoterapia	Terapia combinada
Baixo	Ceftazidima, cefepima , piperacilina/tazobactam, carbapenêmico	Acilaminopenicilina + aminoglicosídeo ou cefalosporina de 3 <sup>a</sup> ou 4 <sup>a</sup> gerações + aminoglicosídeo
Intermediário	Ceftazidima, cefepima , piperacilina/tazobactam, carbapenêmico	Acilaminopenicilina + aminoglicosídeo ou cefalosporina de 3 <sup>a</sup> ou 4 <sup>a</sup> gerações + aminoglicosídeo
Alto	Ceftazidima, cefepima , piperacilina/tazobactam, carbapenêmico	Acilaminopenicilina + aminoglicosídeo ou cefalosporina de 3 <sup>a</sup> ou 4 <sup>a</sup> gerações + aminoglicosídeo

## 5. SEQ/AEHH -2001(53)

Origem: Espanha

Data publicação: 2001

**Justificativa:** Redução da morbimortalidade como consequência da prevenção e tratamento das infecções e a redução do período de neutropenia. O tratamento empírico dos processos febris com antibióticos cada vez mais eficazes e com maior espectro de ação tem tornado as infecções fúngicas a primeira causa de morte nos pacientes neutropênicos.

**Principais patógenos causadores das infecções:** Gram-positivos ( 60% a 70%): *Staphylococcus coagulase-negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*.  
Gram-negativos (30% a 40%): *E. coli*, *Klebsiella sp.* , *P. aeruginosa*.

**Definições:**

- Febre: Temperatura axilar única  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  ou temperatura  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  em duas determinações consecutivas com intervalo de 6h.
- Neutropenia: Contagem de neutrófilos  $< 1000 \text{ cél/mm}^3$ .

Quadro 5. Terapia empírica inicial - SEQ/AEHH

Categoria de risco	Monoterapia	Terapia combinada
Alto	Cefepima ou piperacilina/tazobactam ou carbapenêmico	Monoterapia+vancomicina ou aminoglicosídeo; Monoterapia+vancomicina +aminoglicosídeo;

**6. Consenso da Sociedade Chilena de Infectologia ( CSCI) - Sociedade Chilena de Hematologia (27)**

Origem: Chile

Data publicação: agosto/2005

**Justificativa:** neutropenia é a complicação mais comum nos pacientes submetidos à quimioterapia e representa o fator de risco mais importante para infecções.

**Principais patógenos causadores das infecções:** Gram-positivos: *Staphylococcus coagulase-negativa*, *Streptococcus viridans*. Gram-negativos: *E. coli*, *Klebsiella sp.* , *P. aeruginosa*, vírus. Fungos: *Candida sp.* , *Aspergillus sp.*

**Definições:**



- Neutropenia: contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup>
- Febre: temperatura axilar única ≥ 38,3°C ou duas medidas de temperatura de ≥ 38,0°C com intervalo de no mínimo 1h.

A classificação de risco está baseada no MACC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer).

Quadro 6. Terapia empírica inicial - CSCI

Categoria de risco	Monoterapia	Terapia combinada
Baixo	-----	Amoxicilina/clavulanato + ciprofloxacina; Ceftriaxona ± amicacina
Alto	Cefepima ou ceftazidima	Cefalosporina com atividade anti - <i>Pseudomonas sp.</i> + amicacina ou cloxacilina ou vancomicina; Cefepima ou ceftazidima.+ amicacina ou cloxacilina ou vancomicina

## 7. HCPA-2003

Origem: Porto Alegre - Brasil

Data publicação: 2003

**Justificativa:** Redução da morbimortalidade como consequência da prevenção e tratamento das infecções e a redução do período de neutropenia. O tratamento empírico dos processos febris com antimicrobianos cada vez mais eficazes e com maior espectro de ação tem tornado as infecções fúngicas a primeira causa de morte nos pacientes neutropênicos.

A classificação de risco está baseada no modelo Klastersky. (MASCC)

**Principais patógenos causadores das infecções:** Gram-positivos (60% a 70%): *Staphylococcus coagulase-negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*.  
Gram-negativos(30% a 40%): *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *P. aeruginosa*.

**Definições:**

- Febre: Episódio único de temperatura axilar  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  com duração superior a 1h ou mais de uma aferição  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  no período de 4h com um intervalo mínimo de 1h entre as medidas.
- Neutropenia: Contagem de neutrófilos  $< 500 \text{ cél/mm}^3$  ou contagem de leucócitos  $< 1000 \text{ cél/mm}^3$ .

## Quadro 7. Terapia empírica inicial - HCPA

Categoria de risco	Monoterapia	Terapia combinada
Baixo	Cefepima	Ciprofloxacino + amoxicilina/clavulanato
Alto	Cefepima	Cefepima + amicacina
Altíssimo	Não aplica	Cefepima + amicacina

Na Tabela 6 sumarizam-se as recomendações para tratamento empírico inicial de neutropenia febril em pacientes de alto risco.

Tabela 6. Recomendações para terapia antimicrobiana empírica inicial em pacientes neutropênicos febris de alto risco.

	<b>Febre/ neutropenia</b>	<b>Modelo para classificação do risco</b>	<b>Terapia inicial ( Monoterapia)</b>
<b>*NCCN -2005 (51)</b>	<p>- Uma única medida de Temperatura oral acima de 38,3°C ou múltiplas medidas ao longo de 1hora, mantendo-se acima de 38°C.</p> <p>- Neutrófilos &lt;500 cél /mm<sup>3</sup> ou &lt;1000 cél/mm<sup>3</sup> e declínio previsto para ≤500 cél /mm<sup>3</sup> nas próximas 48h.</p>	Talcott e MASCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cefepima</li> <li>○ Ceftazidima</li> <li>○ Imipenem/cilastatina</li> <li>○ Meropenem</li> <li>○ Piperacilina/tazobactam</li> </ul>
<b>**AGIHO2003 (33)</b>	<p>- T oral única ≥38,3°C ou duas T ≥ 38,0°C com pelo menos 1h de intervalo.</p> <p>- Neutrófilos &lt;500 cél /mm<sup>3</sup> ou &lt;1000 cél/mm<sup>3</sup> e declínio previsto para ≤500 cél /mm<sup>3</sup> nas próximas 48h.</p>	MASCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Piperacilina/tazobactam</li> <li>○ Cefepima</li> <li>○ Ceftazidima</li> <li>○ Imipenem/cilastatina ou meropenem</li> </ul>
<b>***IDSA - 2002 (4)</b>	<p>- T oral única ≥38,3°C ou T ≥ 38,0°C por ≥ 1h.</p> <p>- Neutrófilos &lt;500 cél /mm<sup>3</sup> ou &lt;1000 cél/mm<sup>3</sup> e declínio previsto para ≤500 cél /mm<sup>3</sup>.</p>	MASCC / Talcott	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cefepima</li> <li>○ Ceftazidima</li> <li>○ Imipenem/cilastatina ou meropenem</li> <li>○ Piperacilina/tazobactam</li> </ul>

Continuação da Tabela 6.

**** <b>SEQ/AEHH-2001 (53)</b>	- T axilar única $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ou $T \geq 37,8^{\circ}\text{C}$ em duas determinações com um intervalo de 6h. -Neutrófilos $<1000 \text{ cél/mm}^3$	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cefepima</li> <li>○ Piperacilina/tazobactam</li> <li>○ Meropenem ou imipenem</li> </ul>
**** <b>Christie Hospital- NHS (52)</b>	- T oral única $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $T \geq 38,0^{\circ}\text{C}$ por $\geq 1\text{h}$ . - Neutrófilos $<1000 \text{ cél/mm}^3$ ou $<500 \text{ cél/mm}^3$ e $<100 \text{ cél/mm}^3$ .	MASCC / Talcott	Imipenem ou meropenem
***** <b>HCPA-2003</b>	- Episódio único de T axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ com duração superior a 1h ou mais de uma aferição $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ no período de 4h com um intervalo mínimo de 1h entre as medidas. - Neutrófilos $<500 \text{ cél/mm}^3$ ou leucócitos $<100 \text{ cél/mm}^3$ .	MASCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cefepima</li> </ul>
***** <b>Consenso Chileno-2005 (27)</b>	-Neutropenia: contagem absoluta de neutrófilos $< 500 \text{ células/mm}^3$ . -Febre: temperatura axilar única $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou duas medidas de temperatura de $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ com intervalo de pelo menos 1h.	MASCC	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cefepima ou ceftazidima</li> </ul>

\* National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. v.1.2005 (51).

\*\* 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) (33).

\*\*\*2002 Guidelines for Use of Antimicrobial Agents in neutropenia Patients with Cancer – IDSA (4).

\*\*\*\* Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) / Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) (53).

\*\*\*\*\* Guidelines for the Management of Neutropenic Sepsis. Christie Hospital -National Health Service 2005 (52).

\*\*\*\*\* Protocolo Assistencial de manejo da Neutropenia Febril. Hospital de Clínicas de Porto Alegre 2003.

\*\*\*\*\*Consenso manejo racional del paciente com câncer, neutropenia y fiebre. Sociedad Chilena de Infectología/ Sociedad Chilena de Hematología- 2005 (27)

### 1.5 Protocolos Assistenciais

Desde os anos 60, avanços significativos têm surgido no tratamento de neutropenia febril resultando em uma variedade de opções terapêuticas de segurança e eficácia similares. Esse desenvolvimento torna crítico o uso empírico judicioso de antimicrobianos, tanto para o sucesso do tratamento como para o controle da pressão seletiva que conduz ao desenvolvimento de resistência bacteriana aos antimicrobianos. A administração de esquemas antibacterianos adequados resulta em taxas de mortalidade inferiores a 10% (17).

Neste cenário, surgem ferramentas de apoio à tomada de decisão, que vão desde diretrizes e consensos de especialistas até protocolos clínicos e rotinas assistenciais, que auxiliam médicos e pacientes nas decisões sobre os cuidados de saúde adequados. De acordo com Polanczyk (54), “o protocolo assistencial consiste em orientações sistematizadas, às vezes no formato de fluxograma ou de uma matriz temporal, baseadas nas diretrizes e evidências da literatura e elaboradas por especialistas de uma instituição onde as mesmas serão implementadas.” Este protocolo prioriza pontos críticos e chaves no processo de decisão. Considera a representação local das diretrizes, sendo capaz de traduzir a evidência na prática clínica indicando o que deve ser feito, quando, onde e por quem nas questões chaves.

As instituições de saúde desenvolvem e implementam protocolos e /ou rotinas assistenciais definindo padrões de tempo de internação esperado e para o uso de testes diagnósticos e tratamentos. O protocolo inter-relaciona diferentes etapas no processo de cuidado para coordenar ou diminuir o tempo gasto nas etapas limitantes, fornecendo a toda equipe um plano de ação em comum, no qual cada um possa observar e entender

suas posições no processo global de atendimento dos pacientes. Desta forma, pode-se diminuir a sobrecarga da documentação médica e de enfermagem.

Os protocolos também permitem um maior envolvimento de todos no desenvolvimento e implementação do processo, a educação dos pacientes e suas respectivas famílias, esclarecendo sobre o plano de cuidado médico e melhorando a satisfação do paciente com o atendimento (55).

A elaboração e implantação de um protocolo é um processo complexo e sistematizado, que deve avançar por etapas, como recomendado pelo National Institute for Clinical Excellence (NICE):

1. Identificação do problema e seleção das prioridades;
2. Formação da equipe de trabalho;
3. Envolvimento dos pacientes e usuários;
4. Definição de objetivos claros de acordo com o cenário no qual será implementado o protocolo;
5. Conscientização e comprometimento;
6. Compilação da informação em padrões nacionais; evidências publicadas de boas práticas; outras experiências de organizações e protocolos; visão dos pacientes e dos usuários do serviço;
7. Linha de base da avaliação;
8. Produção do protocolo:
  - a. Foco nas necessidades do paciente e dos usuários do serviço;
  - b. Criar histórico único das informações dos cuidados e tratamento do paciente durante a seqüência de cuidado;
  - c. Simples e fácil de usar;

- d. Curto e conciso;
  - e. Seqüência lógica;
  - f. Informação de fácil identificação (uso de cores);
  - g. Incluir objetivos factíveis, prazos e resultados mensuráveis;
  - h. Permitir fácil auditoria;
  - i. Ressaltar as responsabilidades e prestar contas de cada etapa do protocolo.
9. Fase piloto;
  10. Implementação do protocolo;
  11. Monitorização;
  12. Revisão.

Para o sucesso da implementação é necessário alto nível de suporte e conscientização de todos profissionais da organização. Devem ser documentadas as variações, a partir do protocolo, do que acontece na prática e verificado se os progressos conseguidos pelos pacientes ou usuários estão ocorrendo conforme o esperado. Os dados podem ser utilizados no julgamento clínico, permitindo avaliar a melhor ação ou revisar todas as etapas do protocolo.

Os profissionais de saúde têm reconhecido o valor dos protocolos como ferramenta para assegurar que o desenvolvimento dos serviços seja embasado na evidência clínica e de custo-efetividade. Através de um processo de melhoria constante da qualidade assistencial, um protocolo bem elaborado permite atingir a qualidade do cuidado do paciente e alcançar níveis de excelência que se reflete em melhores desfechos clínicos.



Estudos têm demonstrado a importância do desenvolvimento e aplicação de diretrizes, protocolos e /ou rotinas assistenciais na prática clínica. Diretrizes clínicas (*Clinical guidelines*) são opções para a melhoria da qualidade do cuidado e incorporam as melhores evidências à prática assistencial.

Fine e colaboradores (56) avaliaram se a implementação de diretrizes baseadas em evidências reduziria a duração da terapia antimicrobiana intravenosa e o tempo de permanência dos pacientes hospitalizados com pneumonia. A estratégia de implementação de diretrizes resultou em redução significativa na duração da terapia antimicrobiana intravenosa e redução não significativa no período de internação hospitalar, sem afetar os desfechos clínicos (56;57). Estudo (58) desenvolvido na unidade de cardiologia do HCPA demonstrou que a implementação de estratégias de melhoria centradas nas rotinas críticas aumentou significativamente a gestão baseada em evidências e diminuiu as complicações e mortalidade hospitalar observada no período de 2,5 anos, em pacientes admitidos com infarto agudo do miocárdio.

Apesar das vantagens, estas ferramentas também apresentam problemas salientados por Woof SH e Grol R em 1999 (59;60). A maior limitação das diretrizes que não têm flexibilidade é que a recomendação pode não estar adequada ao paciente e podem ocorrer problemas de interpretação da evidência ou ignorar as preferências do paciente. As recomendações são influenciadas pela opinião e pela experiência dos especialistas, porém nem sempre os exames e tratamentos constituem a melhor escolha na prática. Recomendações imprudentes podem afetar as políticas institucionais, resultando em protocolos inefetivos que podem ocasionar sérios danos ao paciente, ao sistema de saúde e terem custos elevados.

Apesar dos potenciais benefícios, o problema fundamental é que as diretrizes pouco mudam o comportamento na prática ou são vistas como uma “fórmula mágica” pelas pessoas que são a favor desta ferramenta e ignoram soluções mais efetivas para os problemas de saúde (59;60).

Muitas vezes a falta de adesão dos médicos às diretrizes e protocolos clínicos deve-se à falta de conhecimento, familiaridade, consenso, eficácia, expectativa de resultados, desatualização das práticas clínicas, barreiras externas, barreiras relacionadas às diretrizes, ao paciente e ao ambiente (61). Segundo Cook e colaboradores(62), revisões sistemáticas têm demonstrado melhorias no processo de cuidado com a introdução de *practice guidelines*, sendo que a estratégia mais efetiva para a implementação é a intervenção educacional (62). Potenciais limitações podem ser superadas através de abordagem baseada em evidências no seu desenvolvimento e através da aplicação de estratégias que permitam flexibilidade de ação da equipe em situações controversas.

Morgan M (63) aborda a necessidade de acompanhar a adesão dos profissionais às diretrizes, desde a fase de implementação, através de indicadores. A escolha dos indicadores está relacionada à disponibilidade dos dados. O uso de dados rotineiramente registrados como prescrição e registros hospitalares tem a vantagem de permitir a obtenção rápida de informações, com menor custo e comparar dados retrospectivos.

A avaliação da opinião do profissional preocupa-se em identificar fatores de satisfação e insatisfação. Isto inclui o conhecimento do protocolo, a aceitabilidade das recomendações, motivação e intenção de mudanças. Também é importante o conhecimento organizacional das interfaces entre as rotinas práticas e a direção

administrativa, bem como custos, tempo e atitudes da equipe. As variações na natureza, no foco dos protocolos e a implementação de estratégias excluem o estabelecimento de uma abordagem uniforme para a avaliação das variáveis comportamentais.

A adesão é um problema apontado por diversos autores. Mol PGM e colaboradores (64) avaliaram o impacto de duas intervenções sobre a adesão em relação à prescrição de antimicrobianos segundo as recomendações do protocolo. Antes da intervenção, em 67% dos casos o fármaco de escolha seguiu as recomendações do protocolo. A introdução do protocolo revisado elevou a adesão em 15,5% (IC8% a 23%  $P<0,001$ ) mas a realização de reuniões acadêmicas não levou a aumentos adicionais de adesão. Outro estudo em 2002 (65), foi realizado para identificar os principais elementos que conduzem ao uso de protocolos clínicos na prática médica, em um hospital universitário. Foram entrevistados 48 médicos residentes sendo que 92% dos entrevistados entenderam que os protocolos são ferramentas úteis no processo de treinamento profissional. A adesão foi maior entre os médicos residentes do primeiro ano.

## 1.6. Referências bibliográficas citadas na revisão da literatura

### Reference List

- (1) Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005 May 1;103(9):1916-24.
- (2) Dinaver MC, Coates TD. Disorders of phagocyte function and number. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shtil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. *Hematology basic principles and practice*. 4th ed. USA: Elsevier Inc.; 2005. p. 787-829.
- (3) Gytton AC, Hall JE. Resistance of the Body to Infection: Leukocytes, Granulocytes, the Monocyte-Macrophage System, and Inflammation. In: William Schmitt, Rebeca Grulow, Amy Norwitz, editors. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: 2000. p. 392-401.
- (4) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 Mar 15;34(6):730-51.
- (5) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997 Sep;25(3):551-73.
- (6) van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994). *Am J Hematol* 1998 Mar;57(3):206-11.
- (7) Bittencourt H N da S, Brunstein CG. Fármacos Antineoplásicos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editors. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 502-31.
- (8) Chabner BA, Amrei PC, Druker BJ, Michaelson MD, Mitsiades CS, Gross PE, et al. Chemotherapy of neoplastic Diseases. In: Laurence L Burton, John S Lazo, Keith L Parker, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed. McGRAW-HILL Medical Publishing Division; 2006. p. 1315-403.
- (9) Smiley S, Almyroudis N, Segal BH. Epidemiology and Management of Opportunistic Infections in Immunocompromised Patients With Cancer. *Abstr Hematol Oncol* 2005;8(3):20-30.
- (10) Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998 Jun;41 Suppl D:65-80.
- (11) Gorschluter M, Hahn C, Fixson A, Mey U, Ziske C, Molitor E, et al. Piperacillin-tazobactam is more effective than ceftriaxone plus gentamicin in febrile

- neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized comparison. *Support Care Cancer* 2003 Jun;11(6):362-70.
- (12) Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 May 24;326(7399):1111.
  - (13) Montalar J, Segura A, Bosch C, Galan A, Juan O, Molins C, et al. Cefepime monotherapy as an empirical initial treatment of patients with febrile neutropenia. *Med Oncol* 2002;19(3):161-6.
  - (14) Rossini F, Terruzzi E, Verga L, Larocca A, Marinoni S, Miccolis I, et al. A randomized clinical trial of ceftriaxone and amikacin versus piperacillin tazobactam and amikacin in febrile patients with hematological neoplasia and severe neutropenia. *Support Care Cancer* 2005 Jun;13(6):387-92.
  - (15) Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005 Apr;55(4):436-44.
  - (16) Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006 Mar;12(3):212-6.
  - (17) de LF. Outpatient therapy for febrile neutropenia: clinical and economic implications. *Pharmacoeconomics* 2003;21(6):397-413.
  - (18) Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005 Mar 15;103(6):1103-13.
  - (19) Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S25-S31.
  - (20) Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000 Oct;16(2):107-11.
  - (21) Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992 Feb;10(2):316-22.
  - (22) Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, 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 Aug;18(16):3038-51.
  - (23) Talcott JA. Outpatient Management of Febrile Neutropenia: Should We Change the Standard of Care? *Oncologist* 1997;2(6):365-73.

- (24) Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and Empirical Therapy for infection in cancer Patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 3442-62.
- (25) Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001;113-39.
- (26) Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002 Mar 2;359(9308):723-5.
- (27) Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman AM, Morales R, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol* 2005;22 Suppl 2:S79-113.
- (28) Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000 Jul;31(4):388-92.
- (29) Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S7-S10.
- (30) Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002 Aug;15(4):377-82.
- (31) Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994 Sep;97(3):256-64.
- (32) Ribeiro J, Boyce JM, Zancanaro PQ. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among patients visiting the emergency room at a tertiary hospital in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005 Feb;9(1):52-5.
- (33) 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-S117.
- (34) Fuchs F D. Princípios Gerais do Uso de Antimicrobianos. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 342-59.
- (35) Opal SM, Medeiros A A. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Mandell's Principles and Practice of Infectious*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 253-70.
- (36) Chambers HF. General Principles of Antimicrobial Therapy. In: Laurence L Burton, John S.Lazo, Keith L.Parker, editors. *Googman & Guilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed. McGRAW-HILL; 2006.

- (37) Howard DH, Scott RD, Packard R, Jones D. The global impact of drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003 Jan 15;36(Suppl 1):S4-10.
- (38) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004 Dec;32(8):470-85.
- (39) Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S246-S252.
- (40) Cassettari VC, Strabelli T, Medeiros EA. Staphylococcus aureus bacteremia: what is the impact of oxacillin resistance on mortality? *Braz J Infect Dis* 2005 Feb;9(1):70-6.
- (41) Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004 Feb;8(1):25-79.
- (42) DiazGranados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* 2005 Feb 15;191(4):588-95.
- (43) Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C, Sampaio J, Sakagami E, Turner P, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. *Braz J Infect Dis* 2005 Jun;9(3):216-24.
- (44) Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003 Jan 15;36(Suppl 1):S11-S23.
- (45) Nucci M, Colombo AL. Emergence of resistant *Candida* in neutropenic patients. *Braz J Infect Dis* 2002 Jun;6(3):124-8.
- (46) Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient. *Int J Antimicrob Agents* 2005 Dec;26 Suppl 2:S120-S122.
- (47) Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S253-S256.
- (48) Glauser M. Empiric therapy of bacterial infections in patients with severe neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998 Jul;31(3):467-72.
- (49) Bodey GP. Managing infections in the immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S239.
- (50) Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006 Feb;57(2):176-89.
- (51) Freifeld AG, Elting L, Montoya JG, Noskin G, Roston K, Segal BH. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network 2005 August 31 [cited 2005 Nov 1];V 1

- (52) Taylor M, Anderson H, Mutton K, Chopra R, Kaczmarek E. Guidelines for the Management of Neutropenic Sepsis. Christie Hospital- NHS 2005 April 1 [cited 2005 Nov 1];
- (53) Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Gomis M, Mensa J, Picazo J, Prieto J, et al. [Clinical guide for the evaluation and treatment of patients with neutropenia and fever]. *Rev Esp Quimioter* 2001 Mar;14(1):75-83.
- (54) Polanczyk C A. Histórico e Definição dos Protocolos e Diretrizes em Saúde. In: Stein A T, Moretto A, Polanczyk C A, Sirena M G A, Kuchenbecker R, editors. *Diretrizes e Protocolos Clínicos para o SUS: Instrumentos para Qualificação da assistência em saúde*. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2005. p. 31-44.
- (55) Pearson SD, Goulart-Fisher D, Lee TH. Critical pathways as a strategy for improving care: problems and potential. *Ann Intern Med* 1995 Dec 15;123(12):941-8.
- (56) Fine MJ, Stone RA, Lave JR, Hough LJ, Obrosky DS, Mor MK, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2003 Oct 1;115(5):343-51.
- (57) Polanczyk CA, Biolo A, Imbof B V, Furtado M, Alboim C, Santos C, et al. Improvement in Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes After the Implementation of a Critical Pathway. *Critical Pathways in Cardiology* 2003;2(4):222-30.
- (58) Polanczyk CA, Biolo A, Imbof BV, Furtado M, Alboim C, Santos C, et al. Improvement in Clinical outcomes in Acute Coronary Syndromes After the Implementation of a Critical Pathway. *Critical Pathways in Cardiology* 2003;2(4):222-30.
- (59) Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999 Feb 20;318(7182):527-30.
- (60) Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998 Sep 26;317(7162):858-61.
- (61) Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999 Oct 20;282(15):1458-65.
- (62) Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med* 1997 Aug 1;127(3):210-6.



- (63) Morgan M. Measuring process and outcomes: professional compliance, professional opinions and patients' well-being. *Fam Pract* 2000 Feb;17 Suppl 1:S21-S25.
- (64) Mol PG, Wieringa JE, Nannanpanday PV, Gans RO, Degener JE, Laseur M, et al. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *J Antimicrob Chemother* 2005 Apr;55(4):550-7.
- (65) Mahmud SDP, Polanczyk CA, Prompt CA. Determinantes da Adesão á protocolos Clínicos pôr Médicos Residentes em uma Instituição Hospitalar Escola de Administração da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2002.
- (66) Kuchenbecker R. Diretrizes e Protocolos Clínicos como Ferramentas de Gestão da Assistência à Saúde. In: Stein A T, Moretto A, Polanczky C A, Sirena M G A, Kuchenbecker R, editors. *Diretrizes e Protocolos Clínicos para o SUS*. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2005. p. 71-86.

## **2. Justificativa**

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), protocolos clínicos têm sido desenvolvidos e aplicados para melhorar o processo, desfechos dos cuidados de saúde e otimizar a utilização dos recursos contribuindo na melhoria constante da qualidade assistencial, de maneira a assegurar a adoção das melhores práticas clínicas e promover a segurança dos pacientes (62;66). Com este intuito e tendo em vista a importância de uma política institucional de uso de antimicrobianos para controle da pressão de seleção de germes resistentes no ambiente hospitalar, foi desenvolvido e implantado o Protocolo Assistencial de Manejo da Neutropenia Febril (PAMNF) do HCPA. Cabe neste momento, avaliar o resultado desta estratégia, considerando a adesão dos prescritores ao Protocolo e o impacto sobre o uso de antimicrobianos, morbidade e mortalidade dos pacientes neutropênicos febris.

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo geral**

Avaliar o impacto da implantação no HCPA do Protocolo Assistencial de Manejo da Neutropenia Febril na qualidade assistencial e no uso racional dos antimicrobianos.

#### **3.2. Objetivos específicos primários:**

- 3.2.1. Avaliar a taxa de adesão ao PAMNF do HCPA;
- 3.2.2. Identificar a etiologia das infecções a partir dos microorganismos isolados nas culturas;
- 3.2.3. Descrever a mortalidade intra-hospitalar e o tempo de internação na coorte.

#### **3.3. Objetivos específicos secundários:**

- 3.3.1. Avaliar a mortalidade segundo o grau de adesão ao protocolo assistencial.
- 3.3.2. Comparar os períodos anterior e posterior à implementação do PAMNF quanto:
  - ao número, tipo e o tempo de uso dos antimicrobianos
  - a prevalência de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas
  - a prevalência de *Staphylococcus* MRSA e de *Pseudomonas aeruginosae* resistentes à amicacina
  - ao tempo de internação
  - a mortalidade intra-hospitalar



#### 4. ARTIGOS EM INGLÊS

4.1. Compliance with one clinical protocol for the diagnose and treatment of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes

Zuckermann J<sup>1</sup>, Moreira LB<sup>2</sup>, Stoll Paula<sup>3</sup>, Moreira LM<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Post-graduate Programme in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul ; Pharmacy and Therapeutics Committee and Pharmacy Department /Pharmaceutical Assistance Unit/ Drug Information Center on Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>2</sup> Post-graduate Programme in Medical Sciences, School of Medicine and Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul;  
Pharmacy and Therapeutics Committee on Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>3</sup> Scientific Initiation Program on Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Financial Support: FIPE/HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa)

Address for correspondence

**Leila Beltrami Moreira**

**Pharmacy & Therapeutics Committee**

**Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

**Ramiro Barcelos, 2350 s.947**

**90.035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.**

**Phone/FAX: + 5551 – 21018491**

**E-mail: lbmoreira@hcpa.ufrgs.br**

## Abstract

Febrile neutropenia is still associated with a high mortality rate. Managing infectious in neutropenic patients remains a dynamic process, making necessary timely and efficient empirical antibiotic therapy. The implementation of clinical protocols has been suggested as a strategy to improve clinical effectiveness. This study evaluated the compliance with an institutional clinical protocol for treatment of febrile neutropenia and the impact on clinical outcomes at Hospital de Clínicas de Porto Alegre-Brazil (HCPA). We performed a cohort study that prospectively included patients hospitalized from January 2004 to December 2005 and presented febrile neutropenia (190 episodes). Historical controls were selected from March 2001 to April 2003 (193 episodes) before the clinical protocol for treatment of neutropenic patients was introduced. This study showed low full compliance (21.6%; 95CI 15.7- 27.5) with the clinical protocol. In most cases there was partial compliance (67.9%; 95CI 61.3-74.5). Despite the moderate compliance, we recorded decrease in-hospital all-cause mortality in the sample after protocol implementation (from 24.4% to 14.4%;  $P=0.017$ ) and reduction in the length of use of cephalosporin and quinolones.

Key-words: clinical protocol; febrile neutropenia; treatment; compliance; antibiotic policy

## Introduction

Fever neutropenia is a common complication of cancer treatment associated with high morbidity and mortality. According to Caggiano et al (1), the incidence of neutropenia hospitalization was estimated at 60,294 cases in 1999 in the USA, and it was especially common among patients with hematologic tumors. The mean neutropenia hospitalization cost was \$13,372.00 (1).

During the past few decades, significant advances were made in the treatment of febrile neutropenia leading to several options of therapies with similar safety and efficacy(2-4). This development makes critical awareness in the use of empiric antibiotic therapy, both to control the selective pressure of antimicrobial for emergence of bacterial resistance, and for clinical success, since the administration of correct antibiotics leads to mortality rates under 10% (5). Several organizations like the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) have been including strategies for management of febrile neutropenic patients in their guidelines(6).

Clinical practice guidelines are systematically developed statements that assist in decision-making about appropriate care for specific clinical conditions(7). Studies(8;8-10) have shown the importance of developing and applying critical pathways, clinical protocols or clinical guidelines in health care. Between 1999 and 2001, quality improvement strategies were implemented in our institution- Hospital de Clinicas de Porto Alegre - and several clinical protocols were proposed by multi-disciplinaries teams coordinated by the hospital's special commission on clinical protocols development. However, good guidelines do not ensure their use in practice and rarely lead to changes in the professional behaviour(11-13). There are several studies(14-17) evaluating strategies to promote rational use of antimicrobials, but there is lack of studies evaluating implementation of clinical practice guideline in fever neutropenia. The aim of this study

was to evaluate the compliance with an institutional clinical protocol for treatment of febrile neutropenia and to assess the impact on clinical outcomes at Hospital de Clínicas de Porto Alegre-Brazil (HCPA).

## **PATIENTS AND METHODS**

This was a cohort study that prospectively included patients hospitalized from January 2004 to December 2005 and presented febrile neutropenia at the HCPA. Historical controls were selected from March 2001 to April 2003 before the clinical protocol for treatment of neutropenic patients was introduced. The Hospital de Clínicas de Porto Alegre is a public, general, tertiary teaching hospital with 742 beds in southern Brazil. The study was approved by the Institution's Review and Ethics Committee.

The clinical protocol establishes statements for diagnoses of febrile neutropenia as unique axillary temperature of  $38.5^{\circ}\text{C}$  for one hour or more than one measure  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  in the period of 4 hours apart 1 hour and neutrophil count  $< 500\text{mm}^3$  or leukocytes  $< 1000$  cells/ $\text{mm}^3$ . It emphasizes the patient's risk classification, according to MASCC score, to select the initial antibiotic therapy. For low-risk patient the clinical protocol recommends cefepime or oral ciprofloxacin combined with amoxicillin-clavulanate, for high-risk patients monotherapy with cefepime and for very-high-risk cefepime combined with amikacin. According clinical features it permits adjustment on the initial empirical antimicrobial therapy. The clinical protocol includes indications for empirical vancomycin, others procedures for infection prevention and steps for modifications on initial treatment based on the patient clinical behavior.

Patients with granulocyte count up to  $1,000/\text{mm}^3$  or neutrophils up to  $500/\text{mm}^3$  were identified in the computerized system and had their registers revised to be included in the study. If there was diagnose of febrile neutropenia recorded the patient was followed-up until hospital discharge or death. Cases of neutropenia without fever were followed-up and



were included if it was diagnosed febrile neutropenia by the staff. Only the first episode of febrile neutropenia in each hospitalization was considered. Exclusion criteria were age less than 18 years, HIV positive and neutropenic episode secondary to infection. Data about the underlying disease, cause of neutropenia, temperature, antibiotics use, cultures, site of infection, length of hospital stay and mortality were recorded for all patients. MAASC risk-index score (18) was recorded only for patients prospectively followed-up in the 2004-2005 period.

Primary end point was compliance with protocol measured by the concordance with 6 items: criteria for fever, neutropenia, first antibiotic therapy, culture specimens collection before initiation of antibiotics, time for first empirical modification on therapy and modifications made in accordance with those listed in the protocol. We summarized this data by means of a protocol adherence scale, specifically built for the objective of the study. Compliance was categorized according to the number of items in accordance with the protocol: 0-3=no compliance; 4-5= partial compliance and 6= full compliance. Secondary end points were all-cause mortality, number of hospitalization days, number and length of antibiotics used.

The sample size of 200 febrile neutropenia episodes was calculated to estimate the compliance with the institutional clinical protocol in the 2004-2005 period, considering 50%  $\pm$ 7% compliance and 95% confidence interval. Data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences 13.0 and a level of significance of 0.05 was considered. Chi-square statistics were used in the comparison of categorical variables and Student T test, Mann-Whitney or Kruskal-Wallis were applied to compare continuous variables. Survival analysis was performed by Kaplan-Meier curves and Logistic Regression was applied for multivariable analysis.

## **RESULTS**

We identified 530 patients from the computerized system in the 2004-2005 period and 630 in the 2001-2003 period. One hundred ninety episodes (151 patients) and 193 (150 patients) respectively fulfilled inclusion criteria. The characteristics of the studied sample are showed in Table 1. Patients included after the clinical protocol implementation in the 2004-2005 period were younger than those of the 2001-2003 control period, there were more patients with multiple myeloma and less patients with non hematological diseases. There were more skin and intravenous catheter infections and antivirals prescription after the protocol implement (28% vs 26.5%  $P=0,094$ ). Considering the 190 episodes in the 2004-2005 periods, in 122 episodes (64.2%) patients were classified as low-risk, in 45 (23.7%) as high-risk and in 23 (12.1%) as very high-risk.

Table 2 shows compliance with the items evaluated, and comparison with the practice before the clinical protocol implementation. Most episodes fulfilled the criterion for granulocytopenia in accordance with the protocol and for culture specimens collection. Only 63.7% agreed with the criterion for fever in 2004-2005 period although it was better than 2001-2003 period. About antimicrobial therapy, in 90.5% of the episodes the time of the first empirical modification was in agreement with the protocol and 77.9% of the modifications made by the staff were listed as possible. The first empirical antimicrobial therapy with cefepime agreed with the protocol in 59.5% of the episodes only, mainly attributed to excessive use of amikacin. Overall, full compliance with the protocol was recorded in 41 episodes (21.6%; 95CI 15.7- 27.5), partial compliance in 129 episodes (67.9%; 95CI 61.3-74.5) and no compliance in 20 episodes (10.5%; 95CI 6.1-14.9).

The comparison of the clinical end points between the two periods, before and after the implementation of the institutional protocol for treatment of febrile neutropenia is presented in Table 3. There was an increase in the median of days using some antimicrobials like penicillins and antifungal drugs and a trend for antiviral drugs. There was a decrease for quinolones, cefepime and other cephalosporins, though 96.0% of

patients in each period used cefepime. In the 2004-2005 period, after protocol implement the prevalence of use was higher for empiric vancomycin (64.2 v 50.3%  $P=0.008$ ), carbapenems (27.9 v 19.2%  $P=0.058$ ), aminoglycosides (73.7 v 43.5%  $P<0.001$ ), antifungal drugs (68.9 v 49.2%  $P<0.001$ ), antiviral drugs (78.9 v 51.3%  $P<0.001$ ), glycopeptides (76.8 v 67.4%  $P=0.051$ ) and lower for penicillins (50.5 v 75.6%  $P<0.001$ ). Patients had a longer hospitalization after the protocol implementation. Mortality decreased from 24.4% to 14.4% (relative risk 0.58; IC 0.38-0.90;  $P=0.017$ ) in the 2004-2005 period and there was a trend to be lower in the group that complied with the 6 items of the protocol, and higher in the groups with poor and none compliance (7.3%, 14.7% and 25.0% respectively  $P=0.063$ ). Adjusting for age and antivirals prescription according to the logistic regression model (Tabela 4), the relative risk was of 0.62 (IC 0.36-1.07;  $P 0.085$ ). Figure 1 shows the Kaplan-Meier curves for both groups, with survival probability stabilization around 50 days for the group followed-up in the 2004-2005 period.

## DISCUSSION

This paper describes the professional compliance with a clinical protocol for febrile neutropenia implemented in a teaching, tertiary hospital in southern Brazil and the impact on clinical outcomes.

The clinical protocol we used derived from a panel of experts (intern medicine, hematology, emergency, oncology, pediatric, intensive medicine, pediatric oncology, bone marrow transplantation, and control infectious committee) and it was evidence-based developed. There are scarce data on the assessment of the translation of evidences into clinical practice for neutropenic patient's care and the repercussions for patient prognosis. The six items assessed in this study allow us to evaluate obedience of diagnostic criteria, use of empiric antibiotic therapy and the patient follow-up as indicators of compliance with the institutional clinical protocol.

The partial agreement with fever criteria recorded in this study may be related to the possibility of rapid progression of infection in neutropenic patient and the evidence that timely use of a correct antibiotic decreases mortality in this situation(20). On the other hand it could be consequence of local conditions that depends of duty staff decision. It would be expected total concordance with the criteria of granulocytopenia but the institutional clinical protocol doesn't include the possibility to start treatment when neutrophil are falling rapidly like some guidelines (21;22).

Symptoms compatible with infection need prompt empirical antibiotic therapy what reinforces the importance of clinical protocols adapted to the local conditions. Like several guidelines (22-24), this protocol recommends starting the treatment with single cefepime or in combination with amikacin in very high-risk patient. The physician compliance was moderate in the first empirical antimicrobial therapy, but comparing both periods we observed a decrease on length of cefepime use. This suggests a more rational antibiotic use.

The compliance in the patient follow-up considering the two items evaluated was satisfactory. The protocol lists four steps to modify the empirical therapy. We evaluated only the first modification wich may be done within 48h, 72h or five days depending on clinical features. The increased prevalence of patients under vancomycin therapy is not surprising since the protocol recommends combining vancomycin when tissue or catheter infection is suspected.

This study showed low full compliance with the clinical protocol. In most cases there was partial compliance. Despite wide promulgation, clinical practice guidelines have had limited effect on changing physician behavior (25). Cabana showed many barriers in adhering to clinical practice guideline and clinical policies like lack of awareness or familiarity, lack of agreement in interpretation of the evidences, applicability to the practice, reduced autonomy, lack of credibility, lack of self-efficacy, lack of outcome expectancy,

and inertia of previous practice. External barriers may prevent the physician from adhering to a counseling guideline and may also eventually affect physicians' self-efficacy, outcome expectancy or motivation. Protocols may be inconvenient or difficult to use. Indeed adherence is more affected when it recommends elimination of an established behavior. One study showed that the recommendation was used less when the compliance affected the organization of the staff in practice (26) . According to the literature, to improve compliance it is important to disseminate the information among target team. One strategy to improve compliance at HCPA, may be the protocol revision in collaboration with the experts of the institution. Mol (14) recorded increasing adhesion (15% CI: 8% to 23%) to hospital antibiotic guideline after guideline revision and its introduction in clinical sessions(14;26).

Despite the moderate compliance, we recorded decrease in-hospital all-cause mortality in the sample after protocol implementation. Other factors may have contributed to this improvement. Considering that patients were younger and had differences in underline disease, they could have better prognoses. The use of antivirals was more frequent in the period after the introduction of the protocol and, besides being associated with mortality in unvaried analysis, it could reflect other changes on patients' care not considered by the protocol and not evaluated in this study. A protecting trend for the protocol was recorded after adjusting for age. The lack of statistical significance may be due insufficient power since mortality was a secondary endpoint and was not considered in the sample size determination. The trends to a decrease in mortality parallel to an increase in compliance reinforces that clinical protocols are a tool to help achieve clinical goals, although it deserves more detailed analysis. The observational design of the study and the use of historical controls is a limitation for definitive conclusion.

In several studies death occurred in 4-30% (27) of febrile neutropenia episodes, being 20% in high-risk group(18) and none in low risk group. In relation to rates of

mortality in risk categories we found unexpected mortality in the low-risk patient. It may reflect inadequacy or difficulty to apply the risk stratification proposed by the protocol or a misclassification on data gathering. This issue needs to be revised. In addition, different from those studies, we recorded all-cause mortality. The rate of 14.4% is in the range of clinical trials included into meta-analysis about empirical antibiotic therapy for Gram positive infection in febrile neutropenia(28).

The impact of protocol implementation over antibiotic prescription translated in decreased length on cephalosporin and quinolones use, both associated with bacteria resistant emergence. The increasing prevalence of use of several others antimicrobials may be interpreted as better performance on detection of specific need for antibiotic therapy or ecological conditions like the increasing intravenous catheter infections. Aminoglicosyde use was excessive since the protocol recommends amikacin combined to cefepime as first empirical choose only for very high-risk patient (12.1% of sample). This was the most frequent disagreement with the first empiric antimicrobial therapy (data not shown).

## **Conclusion**

In conclusion, although protocol compliance was partial, there was a positive impact on clinical outcomes. The study showed mortality decrease after the protocol implementation and desired reduction in the use of cephalosporin and quinolonas. However, because of the study design we can't completely discharge the influence of others factors. This clinical protocol is a useful tool to qualify patient care, but interventions are needed to improve compliance.

TABELA 1 – Sample characteristics before and after implementation of the protocol for treatment of febrile neutropenia.

Characteristics	2004/2005 (n=190)	2001/2003 (n=193)	P
Male– n(%)	100 (52.6)	116 (60.1)	0.170
Age mean (DP)	44.9 (14.9)	49.0 (15.6)	0.009*
<b>Underline disease – n(%)</b>			
Leukemias	94 (49.5)	90 (46.6)	0.650
Lymphomas	38 (20.0)	40 (20.7)	0.961
Other hematological diseases	6 (3.2)	8 (4.1)	0.808
Neoplasias	21 (11.1)	30 (15.5)	0.253
Multiple Myeloma	30 (15.8)	17 (8.8)	0.054
Other diseases	1 (0.5)	8 (4.1)	0.045
<b>Neutropenia Causes– n (%)</b>			1.000
Acute disease	23 (12.1)	24 (12.4)	
Chemotherapy	167 (87.9)	169 (87.6)	
<b>Infection site – n(%)</b>			
Pulmonary	21 (11.1)	22 (11.5)	1.000
Urinary Tract	23 (12.1)	16 (8.3)	0.294
Gynecological	0 (0.0)	1 (0.5)	1.000
Gastrointestinal Tract	9 (4.7)	3 (1.6)	0.142
Skin	11 (5.8)	3 (1.6)	0.055
Catheter	21 (11.1)	10 (5.2)	0.059
Upper respiratory tract	8 (4.6)	5 (2.7)	0.479
Other	4 (2.1)	4 (2.1)	1.000
Unknown	107 (56.3)	131 (68.6)	0.018

Pearson's Qui-square Test

\* t-Student Test

Table 2. Compliance with the six items of febrile neutropenia protocol and previous clinical practice.

Items	Protocol Guideline Compliance Criteria	2004/2005 (n=190)	2001/2003 (n=193)	<i>P</i>
1 Fever – n(%)	≥38.5°/1h, 1x; or ≥38° ≥2x em 4h, 1h apart.	121 (63.7)	89 (46.1)	0.001 *
2 Granulocitopenia – n(%)	Leukocytes<1000; or Neutrofiles <500	177 (93.2)	163 (84.5)	0.007 *
3 Culture specimens collection– n(%)	Bacteriologic exams collected before antibiotics started	177 (93.2)	177(92.7)	0.853 *
4 Cefepime as the first antimicrobial – n(%)	Low risk: cefepime or ciprofloxacin+amoxicilin+ clavulanate; High risk: cefepime; Very-high-risk: cefepime+amikacin	182 (95.8)	185(95.9)	0.974 *
5 Moment of first empirical modification – n (%)	After 5 <sup>th</sup> day, stable, low-risk; After 72h, stable, high-risk; After 48h, unstable.	172 (90.5)	**	
6 2 <sup>nd</sup> Antibiotic empirical choice – n (%)	1) PO→IV (Ampicillin/ Sulbactam+Gentamycin or Ciprofloxacin or Cefepime); or 2) + Vancomycin; or 3) + Amphotericin B;	148 (77.9)	**	

\* Pearson's Qui-squareTest

\*\* Not evaluated



Table 3. In-hospital mortality, length of hospital stay and antimicrobial use in periods before and after implementation of the protocol for treatment of febrile neutropenia (n and % or median and percentile 25 - 75)

Characteristics	2004/2005 (n=190)	2001/2003 (n=193)	P
In-hospital mortality	27 (14.2)	47 (24,4)	0,017*
Days in the hospital	30 (23 – 38)	27 (14 – 38)	0,017**
Days of antimicrobial use			
Carbapenems	9 (5 – 13)	10 (4,8 – 15,3)	0,617**
Aminoglycosides	7 (5 – 10)	7,5 (5 – 13)	0,288**
Penicillins	10 (6 – 17)	8 (4 – 13)	0,006**
Cephalosporins <sup>#</sup>	9 (6 – 12,5)	11 (7 – 14)	0,036**
Cefepime	8 (6-12)	10 (6-13)	0,035**
Quinolones	6 (4 – 12)	11 (6 – 16)	0,002**
Macrolids	6 (4 – 7)	7 (2 – 10)	0,572**
Antifungals	26 (14 - 33)	16,5 (11 – 31)	0,013**
Anaerobicide	7 (4 – 11)	8 (5 – 13)	0,326**
Antiviral	28 (21,5 – 35)	26,5 (14 – 34)	0,094**
Antiparasitics	5 (4 – 6)	6 (5 – 7)	0,417**
Glycopeptides	11 (7 – 15)	11 (7 – 15)	0,773**
N°of antibacterial drugs/pac	5 (3 – 6)	4 (3 – 6,5)	0,225**
N°of antifungals /pac	1 (0 - 2)	0 (0- 1)	<0,001**
Empiric Vancomycin – n(%)	122 (64,2)	97 (50,3)	0,008*

\* Pearson's Qui-square Test

\*\* Mann-Whitney Test

# It does not include cefepime

Table 4. Protocol period adjusted risk for mortality

Predictor	OR (95% CI)	P
Protocol period 2004/2005	0.62 (0.36-1.10)	0.100
Age	1.03 (1.02-1.05)	<0.001
Multiple Mieloma	0.56 (0.23-1.36)	0.199
Other diseases*	1.70 (0.31-9.26)	0.537
Microbiological Diagnosis		P geral
Negative Culture	1.00	
Cocci G+	2.27 (1.22-4.23)	0.010
Bacilli G-	1.84 (0.84-4.01)	0.126
Fungi	38.56 (4.01-371.20)	0.002
Bacilli and cocci G+ and G-	1.04 (0.12-8.96)	0.975

\*malaria, vascular disease, polymyositis, Crust Syndrom, renal transplantation

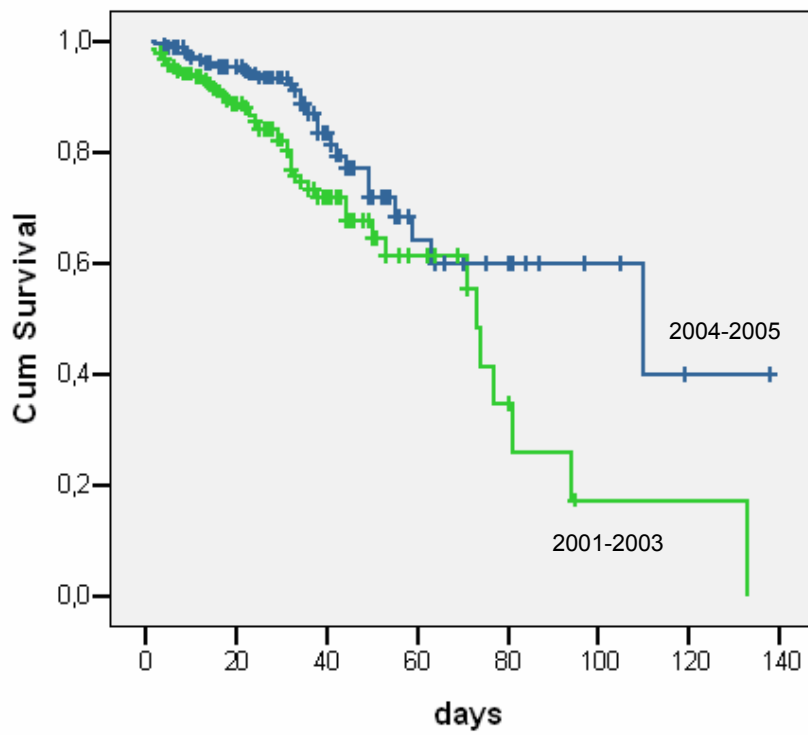


Figure 1. Kaplan-Meier curves for survival during two periods of study

## Reference List

- (1) Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005 May 1;103(9):1916-24.
- (2) Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 May 24;326(7399):1111.
- (3) Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005 Mar 15;103(6):1103-13.
- (4) Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004 Feb;23(2):105-12.
- (5) de LF. Outpatient therapy for febrile neutropenia: clinical and economic implications. *Pharmacoeconomics* 2003;21(6):397-413.
- (6) Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999 Feb 20;318(7182):527-30.
- (7) Worrall G, Chaulk P, Freake D. The effects of clinical practice guidelines on patient outcomes in primary care: a systematic review. *CMAJ* 1997 Jun 15;156(12):1705-12.
- (8) Fine MJ, Stone RA, Lave JR, Hough LJ, Obrosky DS, Mor MK, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2003 Oct 1;115(5):343-51.
- (9) Polanczyk CA, Biolo A, Imbof BV, Furtado M, Alboim C, Santos C, et al. Improvement in Clinical outcomes in Acute Coronary Syndromes After the Implementation of a Critical Pathway. *Critical Pathways in Cardiology* 2003;2(4):222-30.
- (10) Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med* 1997 Aug 1;127(3):210-6.
- (11) Freemantle N. Are decisions taken by health care professionals rational? A non systematic review of experimental and quasi experimental literature. *Health Policy* 1996 Nov;38(2):71-81.
- (12) Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of

- interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998 Aug 15;317(7156):465-8.
- (13) Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *BMJ* 1999 Mar 13;318(7185):728-30.
  - (14) Mol PG, Wieringa JE, Nannanpanday PV, Gans RO, Degener JE, Laseur M, et al. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *J Antimicrob Chemother* 2005 Apr;55(4):550-7.
  - (15) Nijhuis CO, Kamps WA, Daenen SM, Gietema JA, van der Graaf WT, Groen HJ, et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005 Oct 20;23(30):7437-44.
  - (16) Vidal L, Paul M, Ben-Dor I, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003992.
  - (17) Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, Oethinger M, Bohnert J, Kern P, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 Feb;24(2):111-8.
  - (18) Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 2004 Aug;12(8):555-60.
  - (19) Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997 Feb;26(1):224-7.
  - (20) Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998 Jun;41 Suppl D:65-80.
  - (21) 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-S117.
  - (22) Freifeld AG, Elting L, Montoya JG, Noskin G, Roston K, Segal BH. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network 2005 August 31 [cited 2005 Nov 1];V 1
  - (23) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 Mar 15;34(6):730-51.

- (24) Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman AM, Morales R, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol* 2005;22 Suppl 2:S79-113.
- (25) Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999 Oct 20;282(15):1458-65.
- (26) Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mookink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998 Sep 26;317(7162):858-61.
- (27) Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992 Feb;10(2):316-22.
- (28) Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005 Apr;55(4):436-44.

4.2 Microbiological findings in febrile neutropenic patients in a tertiary hospital of southern Brazil

Zuckermann J<sup>1</sup>, Moreira LB<sup>2</sup>, Stoll Paula<sup>3</sup>, Moreira LM<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Post-graduate Programme in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul ;

Pharmacy and Therapeutic Committee and Pharmacy Department /Pharmaceutical Assistance Unit/ CIM on Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>2</sup> Post-graduate Programme in Medical Sciences, School of Medicine and Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul;

Pharmacy and Therapeutics Committee on Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>3</sup> Scientific Initiation Program on Universidade Federal do Rio Grande do Sul ;

Financial Support: FIPE/HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa)

Address for correspondence

***Leila Beltrami Moreira***

***Pharmacy & Therapeutics Committee***

***Hospital de Clínicas de Porto Alegre***

***Ramiro Barcelos, 2350 s.947***

***90.035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.***

***Phone/FAX: + 5551 – 21018491***

***E-mail: lbmoreira@hcpa.ufrgs.br***

## Abstract

Neutropenia is a strong risk factor for infection. The prevalence of gram-negative bacteria decreased in early nineties and frequency of gram-positive bacteria increased up to 55-70% of all bacteremia episodes, but there has been resurgence of Gram-negative infections nowadays. The aim of this report is to describe the microbiological findings in a cohort study of febrile neutropenic patients in a tertiary teaching hospital of southern Brazil. This was a cohort study designed to evaluate clinical protocol implementation for treatment of neutropenic patients. Patients hospitalized from January 2004 to December 2005 that presented febrile neutropenia at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) were prospectively included. Historical controls were selected from March 2001 to April 2003 before the clinical protocol was introduced. During the 2004-2005 study period 691 cultures were done, and 740 in the 2001-2003 period with 154 and 161 pathogens documented respectively. Around one half of the episodes there was no microbiological documented infection. Fungal infection was documented in few episodes (6.5 % v 5.6%). The rate of non-fermentative gram-negative bacilli documented in the 2004-2005 period was 16.9%, fermenting gram-negative bacilli 29.9%, Gram-positive cocci clusters 24.0%, Gram-positive cocci chain 8.4% and in the 2001-2003 period, 7.5%, 26.1%, 32.9% and 9.9% respectively. We observed 52.4% gram-positive bacteria and 47.6% gram-negative *versus* 40.9% and 59.1% in 2004-2005 and 2001-2003 periods, respectively ( $P=0.052$ ) and a significant ( $P=0,005$ ) increase in the prevalence of *Pseudomonas aeruginosas* in the 2004-2005 period. The prevalence of resistance (50% v 40%) was not statistically different, but in the 2004-2005 period four isolates were multi-resistant. The prevalence of *Staphylococcus oxacillin-resistant* was 65.8% in 2004-2005 and 53.5% in the other period ( $P=0.230$ ). In conclusion, the pathogens microbiologically documented in this cohort study are mainly the expected for neutropenic patients that develop febrile episode, but the emergence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosae* is of concern.



Key-words: febrile neutropenia; microbiology; bacterial resistance; *Pseudomonas sp*;  
*Staphylococcus sp*; epidemiology.

## Introduction

Neutropenia is the strongest risk factor for infection in patients receiving chemotherapy or undergoing bone marrow transplantation. About 48 to 60% of neutropenic patients become febrile (1), and mortality in patients that develop gram-negative bacteremia may reach 40%(2). The prevalence of gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.*), which represented 60 to 70% of documented infections in the 70s/80s, decreased in early nineties. At the same time, frequency of gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* and *Pneumococcus*) increased up to 55-70% of all bacteremia episodes (3-6). This change may be associated with toxicity of more intensive chemotherapy, the greater use of intravenous catheters and profilactic use of fluoroquinolones(3). On the other hand EORTC data (7) and others (8) showed that there has been resurgence of Gram-negative infections. Non-bacterial infections are mostly caused by fungi. Over 20% of neutropenic patients may develop systemic fungal infection(3;9), 90% consisting of *Candida*, *Aspergillus sp*; *Fusarium*; *Scedosporium*(5).

The rates of microbiologically documented infections are between one third to half of febrile neutropenic episodes (8;10;11), and the majority of patients need empirical broad-spectrum antibiotic therapy for fever of unknown origin. Much attention is currently paid to resistance issues and it is a serious public health concern. Special care about specific pathogens is needed, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), coagulase-negative staphylococci, vancomycin-resistant enterococci, viridans group streptococci, ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* (12;13). Considering the importance of local characteristics in the pattern of microorganisms causing infections, it is important to know their epidemiology. The aim of this report is to describe the microbiological findings in a cohort study of febrile neutropenic patients in a tertiary teaching hospital of southern Brazil.

## PATIENTS AND METHODS

This was a cohort study designed to evaluate clinical protocol implementation for treatment of neutropenic patients. Patients hospitalized from January 2004 to December 2005 that presented febrile neutropenia at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) were prospectively included. Historical controls were selected from March 2001 to April 2003 before the clinical protocol was introduced. The Hospital de Clínicas de Porto Alegre is a public, general, tertiary teaching hospital with 742 beds in southern Brazil. The study was approved by the Institution's Review and Ethics Committee.

Patients with granulocyte count up to  $1,000/\text{mm}^3$  or neutrophils up to  $500/\text{mm}^3$  were identified in the computerized system and had their registers revised to be included in the study. When there was diagnose of febrile neutropenia recorded; the patient was followed-up until hospital discharge or death. Only the first episode of febrile neutropenia in each hospitalization was considered. Exclusion criteria were less than 18 years old, HIV positive and neutropenic episode secondary to infection. Data about the underlying disease, cause of neutropenia, temperature, antibiotics use, cultures, site of infection, length of hospital stay and mortality were recorded for all patients.

Before antimicrobial therapy was started, culture specimens were obtained routinely, whenever possible. All cultures specimens isolated were identified at the microbiological laboratory of HCPA by routine methods. Species identification was confirmed with standard reference methods (CLSI-Committee Laboratory Standard Institute)(14) and susceptibility testing was performed through disk diffusion (Kirby Bauer).

A sample size of 200 episodes per period was calculated for the primary objective of the study, not included in this paper. This sample size had 70% power to detect a difference in the prevalence of *P. aeruginosae* resistant to amikacin of 13% (from 47% to 60%) and 60% power for a difference of 15% (50% to 65%) for *Staphylococcus oxacillin-*

resistant. Data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences 13.0 and a level of significance of 0.05 was considered. Qui-square statistics were used in the comparison of categorical variables and Student T test was applied to compare continuous variables.

## RESULTS

We identified 530 patients from the computerized system in the 2004-2005 period and 630 in the 2001-2003 periods. One hundred ninety episodes and 193, respectively, fulfilled inclusion criteria. The characteristics of the studied sample are shown in Table 1. Patients included after the clinical protocol implementation in the 2004-2005 period were younger than those of the 2001-2003 control period, there were more patients with multiple myeloma and less patients with diseases other than leukemia, lymphoma, other hematological diseases or neoplasia. There were more skin and intravenous catheter infections.

In the 2004-2005 study period 691 cultures were done, and 740 in the 2001-2003 period, with 154 and 161 pathogens documented respectively. In about one half of the episodes (97 of 190 and 109 of 193) there was no microbiological documented infection. Pathogens isolated from neutropenic patients are presented in table 2. Fungal infection was documented in few episodes. The rate of non-fermentative gram-negative bacilli documented in the 2004-2005 period (16.9%) was higher than in the 2001-2003 period (7.5%). Computing only 282 pathogens identified as gram-positive or gram-negative bacteria we observed a change from predominance of gram-positive bacteria before the clinical protocol implementation to gram-negative bacteria after it: 52.4% gram-positive and 47.6% gram-negative *versus* 40.9% and 59.1% respectively ( $P=0.052$ ). Considering all episodes, the prevalence of febrile neutropenic patients with gram-positive, gram-negative, gram-positive and gram-negative documented infection was 16.8%, 20.0% and

11.1% in the 2004-2005 period and 16.6%, 13.0% and 14.0% in the 2001-2003 period ( $P=0,274$ ).

We found a significant ( $P=0,005$ ) increase in the prevalence of *Pseudomonas aeruginosas* in the 2004-2005 period. Between two cases of pseudomonas documented in 2001-2003, one was amikacin resistant (50%). The prevalence of resistance (40%) was not statistically different, but in the 2004-2005 period 2 isolates were amikacin resistant and 4 isolates were multi-resistant. The prevalence of *Staphylococcus oxacillin-resistant* was 65.8% in 2004-2005 and 53.5% in the other period ( $P=0.230$ ).

## DISCUSSION

This paper describes the microbiological findings in febrile neutropenic episodes in a teaching, tertiary hospital in southern Brazil.

Although a great number of culture specimens were obtained, only one half of the episodes were microbiologically documented. This rate is among the best results recorded in other studies(8;11;15).

Only 6% of identified pathogens were fungi in both periods. As expected, *Candida* was the most frequent documented invasive fungal infection(3;5;9;16) Fungal infections represent a major problem given the relative insensitivity of diagnostic methods and the poor outcome associated.

Several observational studies demonstrated a shift from Gram-negative to Gram-positive organisms in microbiologically documented infectious in neutropenic patients (15), like it was observed in the 2001-2003 period. But the shift back to Gram-negative predominance observed in 2004–2005 may be a new tendency also described by other authors(4;11). One possible reason for this shifting may be the decline in use of fluoroquinolones since the benefits of its prophylactic use in cancer patients remain controversial(17-19). In the 2004-2005 period we recorded a lower use of fluoroquinolones

(data not shown) and the observed change in microbiology was mainly explained by the decrease in *S.aureus* and *Staphylococcus* coagulase-negative besides increase in non fermentative Gram-negative bacilli, especially *Pseudomonas aeruginosa* (Table 2). This may be a future concern since SENTRY program (20) reported that the main resistance problems in Latin American countries are multidrug resistant non-fermentative gram-negative bacilli like *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter ssp*, pathogens that appeared relatively frequently in our study.

*Klebsiella pneumonia* and *E.coli* are among the most frequently isolated gram-negative organisms in 2001/2003, like in other settings(8;11). They persisted as major pathogens, but *Pseudomonas aeruginosa* emerged in 2004/2005 as one of the most common gram-negative bacilli. This fact doesn't seem to be restricted to neutropenic patients since the Mystic Program Brazil 2003(21) recorded *P.aeruginosas* as the leading Gram-negative bacilli among isolates from twenty centers of Brazil. The prevalence of resistant *Pseudomonas* in the Mystic Program was 36.6% for amikacin and 36.0% for meropenem. The emergence of multidrug-resistant gram-negative rods as frequent pathogens in neutropenic patients is of concern. This trend probably is a consequence of antibiotic selection pressure after the use of some antibiotics like carbapenems (22).

Among gram-positive microorganisms the main pathogens identified were *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus* coagulase-negative, as reported in other studies (3;5;6;13;23). The rates recorded here are in the range described by Ramphal (13). Gram-positive cocci clusters are mainly related with intravascular catheters infections(24-26), that were more frequently found in the 2004/2005 period compared with the 2001/2003. But this increase was not followed by any rising in *Staphylococcus* prevalence (Table 2), suggesting that others pathogens could be implicated, like *Pseudomonas aeruginosa* (24-26). The prevalence of oxacillin-resistant *Staphylococcus* was higher during 2004-2005. The difference was not statistically significant, and may be due to the

low power (65%) of the study. The HCPA Infectious Control Committee prevalence data for 2001-2005 on oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus coagulase-negative* were 58% and 71% showing that the pattern of neutropenic patient infections followed nosocomial epidemiology. This is similar in two Brazilian teaching hospitals where oxacillin-resistant *S.aureus* was responsible for 64.3% of hospital-acquired *Staphylococcus aureus* infection cases (27).

Antimicrobial resistance is associated to increases in mortality, morbidity, length of hospitalization, and cost of health care(28). So, the emergence of multidrug-resistant pathogens as frequent aggressors in neutropenic patients that may conduct to the failure of empirical treatment is of concern. The clinical protocol implemented in our institution recommends cefepime or cefepime combined with amikacin as initial empirical therapy. These regimens are effective against most bacteria documented in this study. In case of *Staphylococcus* oxacillin-resistant, vancomycin is the available alternative, but antimicrobial resistance among *P. aeruginosa* may complicate the treatment and limit therapeutic choices.

The study has some limitations that must be taken into account. It was not powered to compare the prevalence rates of pathogens and has low statistical power to detect small differences in resistance prevalence between the two periods. Because of the observational design, we can't attribute the changes in microbiology pattern to the clinical protocol implementation alone. Many other factors not addressed by the protocol, like antimicrobial prophylaxis for neutropenia episodes, local epidemiology and institutional policy for antimicrobial use may play an important role.

In summary, the pathogens microbiologically documented in this cohort study are mainly the expected for neutropenic patients that develop febrile episode, but the emergence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosae* is of concern. Data

suggested a shift toward prominent Gram-negative infections after the clinical protocol for treatment of febrile neutropenia was implemented in the institution.



**Table 1** – Sample characteristics before and after implementation of the protocol for treatment of febrile neutropenia.

Characteristics	2004/2005 (n=190)	2001/2003 (n=193)	P
Male – n(%)	100 (52.6)	116 (60.1)	0.170
Age - mean (DP)	44.9 (14.9)	49.0 (15.6)	0.009*
<b>Underline disease – n(%)</b>			
Leukemias	94 (49.5)	90 (46.6)	0.650
Lymphomas	38 (20.0)	40 (20.7)	0.961
Other hematological diseases	6 (3.2)	8 (4.1)	0.808
Neoplasias	21 (11.1)	30 (15.5)	0.253
Multiple Myeloma	30 (15.8)	17 (8.8)	0.054
Other diseases	1 (0.5)	8 (4.1)	0.045
<b>Neutropenia Causes– n (%)</b>			1.000
Acute disease	23 (12.1)	24 (12.4)	
Chemotherapy	167 (87.9)	169 (87.6)	
<b>Infection site – n(%)</b>			
Pulmonary	21 (11.1)	22 (11.5)	1.000
Urinary Tract	23 (12.1)	16 (8.3)	0.294
Gynecological	0 (0.0)	1 (0.5)	1.000
Gastrointestinal Tract	9 (4.7)	3 (1.6)	0.142
Skin	11 (5.8)	3 (1.6)	0.055
Catheter	21 (11.1)	10 (5.2)	0.059
Superior Air Ways	8 (4.6)	5 (2.7)	0.479
Other	4 (2.1)	4 (2.1)	1.000
Unknown	107 (56.3)	131 (68.6)	0.018

Pearson's Qui-square Test

\* t-Student Test

**Table 2 – Pathogens distribution in the periods before and after implementation of the protocol for treatment of febrile neutropenia**

Pathogens	2004/2005 n=154	2001/2003 n=161	P*
	n (%)	n (%)	
Non fermenting gram-negative bacilli	26 (16.9)	12 (7.5)	0,010
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	15	2	
<i>Acinetobacter</i>	7	6	
<i>Stenotrophomonas</i>	4	2	
Fermenting gram-negative bacilli	46 (29.9)	42 (26.1)	0,454
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	11	
<i>E. coli</i>	14	19	
<i>Proteus</i>	1	3	
<i>Salmonella</i>	1	0	
<i>Citrobacter</i>	1	0	
<i>Serratia</i>	1	2	
<i>Haemophilus</i>	3	2	
<i>Alcaligenes</i>	1	0	
<i>Enterobacter</i>	10	5	
Other bacilo	15 (9.7)	23 (14.3)	0,216
Bacilos gram-negative	9	15	
Bacilos gram-positive	6	7	
Gram-positive cocci clusters	37 (24.0)	53 (32.9)	0,081
<i>S. aureus</i>	18	25	
<i>S. coagulase negative</i>	19	28	
Gram-positive cocci chain	13 (8.4)	16 (9.9)	0,646
<i>Streptococcus spp</i>	8	10	
<i>Enterococcus</i>	4	6	
<i>Pneumococcus</i>	1	0	
Other cocci	7 (4.6)	6 (3.7)	0,715
Fungi	10 (6.5)	9 (5.6)	0,736
<i>Pneumocistis carinii</i>	1	2	
<i>Candida</i>	7	6	
<i>Aspergillus</i>	1	1	

\* Pearson's Qui-Square Test

## Reference List

- (1) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997 Sep;25(3):551-73.
- (2) de LF. Outpatient therapy for febrile neutropenia: clinical and economic implications. Pharmacoeconomics 2003;21(6):397-413.
- (3) Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program ) 2001;113-39.
- (4) Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. Lancet 2002 Mar 2;359(9308):723-5.
- (5) Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman AM, Morales R, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. Rev Chilena Infectol 2005;22 Suppl 2:S79-113.
- (6) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002 Mar 15;34(6):730-51.
- (7) Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? Curr Opin Infect Dis 2002 Aug;15(4):377-82.
- (8) Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. Arch Med Res 2000 Jul;31(4):388-92.
- (9) Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002 Jan 24;346(4):225-34.
- (10) Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003 May 24;326(7399):1111.
- (11) Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, Leverger G, Leclercq R, Nitenberg G, et al. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. Haematologica 2005 Aug;90(8):1102-9.
- (12) Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient. Int J Antimicrob Agents 2005 Dec;26 Suppl 2:S120-S122.

- (13) Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S25-S31.
- (14) Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001 Oct;14(4):643-58, table.
- (15) Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005 Apr;55(4):436-44.
- (16) Torfoss D, Sandven P. Invasive fungal infections at The Norwegian Radium Hospital 1998-2003. *Scand J Infect Dis* 2005;37(8):585-9.
- (17) Kern WV, Steib-Bauert M, de WK, Reuter S, Bertz H, Frank U, et al. Fluoroquinolone consumption and resistance in haematology-oncology patients: ecological analysis in two university hospitals 1999-2002. *J Antimicrob Chemother* 2005 Jan;55(1):57-60.
- (18) Delarive P, Baumgartner JD, Glauser MP, Cometta A. [Evaluation of antibiotic prophylaxis in neutropenic patients with hematologic malignancies]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000 Dec 2;130(48):1837-44.
- (19) Bonadio M, Morelli G, Mori S, Riccioni R, Papineschi F, Petrini M. Fluoroquinolone resistance in hematopoietic stem cell transplant recipients with infectious complications. *Biomed Pharmacother* 2005 Oct;59(9):511-6.
- (20) Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004 Feb;8(1):25-79.
- (21) Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C, Sampaio J, Sakagami E, Turner P, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. *Braz J Infect Dis* 2005 Jun;9(3):216-24.
- (22) Livermore DM. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001 Mar;47(3):247-50.
- (23) Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S7-S10.
- (24) Cetin BD, Hasman H, Ozcan N, Gunduz A, Harmankaya O, Seber E. Epidemiology and etiology of catheter-related nosocomial infections in a Turkish hospital. *Infez Med* 2005;13(3):152-9.
- (25) David A, Risitano DC, Mazzeo G, Sinardi L, Venuti FS, Sinardi AU. Central venous catheters and infections. *Minerva Anestesiol* 2005 Sep;71(9):561-4.
- (26) Lopez DM, Martinez JA, Vidal F, Almela M, Lopez J, Marco F, et al. Clinical characterization of breakthrough bacteraemia: a survey of 392 episodes. *J Intern Med* 2005 Aug;258(2):172-80.

- (27) Cassettari VC, Strabelli T, Medeiros EA. Staphylococcus aureus bacteremia: what is the impact of oxacillin resistance on mortality? Braz J Infect Dis 2005 Feb;9(1):70-6.
- (28) Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. Clin Infect Dis 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S82-S89.

## 5. ARTIGOS EM PORTUGUÊS

5.1 Adesão a um protocolo clínico para diagnóstico e tratamento de neutropenia febril e impacto em desfechos clínicos.

Zuckermann J<sup>1</sup>, Moreira LB<sup>2</sup>, Stoll Paula<sup>3</sup>, Moreira LM<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas – UFRGS; Comissão de Medicamentos do HCPA e do Serviço de Farmácia/ Unidade de Assistência Farmacêutica/Centro de Informações sobre Medicamentos do HCPA

<sup>2</sup>Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas – UFRGS; Departamento de Farmacologia do ICBS-UFRGS; Comissão de Medicamentos do HCPA

<sup>3</sup>Programa de Iniciação Científica da UFRGS

Apoio financeiro: FIPE/HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa)

Endereço para correspondência

***Leila Beltrami Moreira***

***Comissão de Medicamentos***

***Hospital de Clínicas de Porto Alegre***

***Ramiro Barcelos, 2350 s.947***

***90.035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.***

***Phone/FAX: + 5551 – 21018491***

***E-mail: lbmoreira@hcpa.ufrgs.br***

## Resumo

Neutropenia febril está associada a alta taxa de mortalidade. O manejo das infecções no paciente neutropênico permanece um processo dinâmico e que necessita início imediato e eficiente da terapia antimicrobiana empírica. A implementação de protocolos clínicos tem sido sugerida como estratégia para melhorar a efetividade clínica. O objetivo deste estudo foi avaliar a adesão a um protocolo clínico para o tratamento de neutropenia febril e seu impacto nos desfechos clínicos, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre -Brasil (HCPA). Realizou-se um estudo de coorte que incluiu, prospectivamente, pacientes hospitalizados de janeiro 2004 a dezembro de 2005 e que apresentaram neutropenia febril (190 episódios). Controles históricos foram selecionados de março de 2001 a abril de 2003 (193 episódios), período anterior à introdução do protocolo clínico para tratamento de pacientes neutropênicos. Observou-se baixa taxa de adesão completa ao protocolo clínico (21.6%; 95CI 15.7- 27.5). Na maioria dos casos houve adesão parcial (67.9%; 95CI 61.3-74.5). Apesar da moderada adesão, houve diminuição na mortalidade hospitalar por todas as causas na amostra, após a implementação do protocolo clínico (de 24.4% para 14.4%;  $P=0.017$ ) e redução no tempo de uso de cefalosporinas e quinolonas.

Unitermos: protocolo clínico; neutropenia febril; tratamento; adesão; política para antimicrobianos

## Introdução

A neutropenia febril é uma complicação comum no tratamento de câncer, associada com elevada morbidade e mortalidade. Nos Estados Unidos, Caggiano e colaboradores (1) estimaram a ocorrência 60.294 casos de hospitalizações por neutropenia febril no ano de 1999. Neutropenia febril foi particularmente comum entre pacientes com tumores hematológicos, representando um custo médio de \$13.372,00 por hospitalização (1).

Nas últimas décadas, significativos avanços têm ocorrido no tratamento da neutropenia febril conduzindo a várias opções terapêuticas, com segurança e eficácia semelhantes (2-4). Este desenvolvimento torna crítico o uso criterioso da terapia antibiótica empírica, tanto para controle da pressão seletiva que leva à emergência de resistência microbiana, como para o sucesso terapêutico. A administração correta do antimicrobiano reflete-se em melhores desfechos clínicos com taxas de mortalidade inferiores a 10%(5). Várias organizações como a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) têm incluído em suas diretrizes estratégias para o manejo de pacientes neutropênicos febris (6).

Diretrizes clínicas são orientações sistematicamente desenvolvidas para auxiliar na tomada de decisão sobre os melhores cuidados ao paciente, com problemas clínicos específicos (7). Estudos (8-10) mostram a importância de desenvolver e aplicar diretrizes clínicas, protocolos clínicos ou rotinas críticas no cuidado à saúde. Estratégias de melhora de qualidade foram implementadas em nossa instituição – Hospital de Clínicas de Porto Alegre - e diversos protocolos clínicos foram propostos por equipes multidisciplinares entre 1999 e 2001, coordenadas pela Comissão de Protocolos, especialmente constituída para auxiliar o desenvolvimento de protocolos assistenciais. Bons protocolos clínicos, no entanto, não asseguram sua aplicação na prática e raramente levam a mudanças no comportamento profissional (11-13). Existem vários estudos (14-17) avaliando estratégias



para promover o uso racional de antimicrobianos, mas poucos estudos avaliam a implementação de protocolos clínicos em neutropenia febril. O objetivo deste estudo foi avaliar a adesão a um protocolo clínico institucional para tratamento de neutropenia febril (PMNF) e o impacto em desfechos clínicos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo de coorte, que incluiu, prospectivamente, pacientes hospitalizados com neutropenia febril no HCPA, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005. Controles históricos foram selecionados de março de 2001 a abril de 2003, período anterior à implementação do protocolo clínico para manejo de pacientes neutropênicos. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um hospital universitário público, geral, de alta complexidade e conta com 742 leitos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

O PMNF estabelece como critérios para o diagnóstico de neutropenia febril episódio único de temperatura (T) axilar  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , com duração superior à 1h ou mais de uma aferição  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  no período de 4h, com um intervalo mínimo de 1h entre as medidas e neutropenia como contagem de neutrófilos menor que  $500 \text{ cél/mm}^3$  ou contagem de leucócitos menor que  $1000 \text{ cél/mm}^3$ . Enfatiza a classificação de risco do paciente de acordo com o escore MASCC para a seleção da terapia antibiótica inicial. Para pacientes de baixo risco, é recomendado cefepima ou combinação de ciprofloxacino com amoxicilina/clavulanato; para pacientes de alto risco, monoterapia com cefepima e para pacientes de altíssimo risco combinação de cefepima com amicacina. Permite ajustes na terapia antimicrobiana inicial de acordo com achados clínicos específicos. O protocolo inclui indicações para vancomicina empírica, outros procedimentos para a

prevenção de infecção e etapas para modificações do tratamento inicial baseado na evolução clínica do paciente.

Pacientes com contagem de granulócitos até 1000 células/mm<sup>3</sup> ou neutrófilos até 500 células/mm<sup>3</sup> foram identificados no sistema informatizado e tiveram seus prontuários revisados para serem incluídos no estudo. Quando havia diagnóstico de neutropenia febril registrado, o paciente era acompanhado até alta hospitalar ou óbito. Os casos de granulocitopenia sem febre também foram acompanhados e incluídos no estudo caso surgisse o diagnóstico de neutropenia febril, de acordo com os critérios da equipe assistencial. Somente o primeiro episódio de neutropenia febril em cada hospitalização foi considerado. Os critérios de exclusão foram pacientes com idade inferior a 18 anos, HIV positivos e episódio de neutropenia secundário a infecção. Dados sobre a doença de base, causa da neutropenia, temperatura, uso de antimicrobianos, culturas, local de infecção, tempo de hospitalização e mortalidade foram registrados para todos os pacientes. O escore de risco MASCC (18) foi aplicado somente para pacientes em seguimento no período 2004-2005.

O desfecho principal foi adesão ao PMNF, caracterizada pela concordância com seis itens: critério para febre, neutropenia, primeira terapia antimicrobiana, obtenção de espécimes para cultura antes do início do antimicrobiano, tempo até a realização da primeira modificação empírica e modificações de acordo com os critérios listados no protocolo. Adesão ao protocolo foi aferida através de uma escala, especificamente construída para os objetivos do estudo. A adesão foi categorizada segundo o número de itens em acordo com o protocolo: 0-3 = não adesão; 4-5 = adesão parcial e 6 = adesão plena. Desfechos secundários foram mortalidade, número de dias de hospitalização, número e tempo de uso de antimicrobianos.

O tamanho da amostra foi calculado considerando-se 50% ±7% de adesão, com intervalo de confiança de 95%. Assim, para estimar a taxa de adesão ao PMNF seriam

necessários 200 episódios de neutropenia febril no período de 2004-2005. Os dados foram analisados de acordo com o programa estatístico SPSS 13,0 e foi considerado nível de significância de 0,05. Estatística Qui-quadrado foi usada na comparação de variáveis categóricas e Teste T-Student, Mann-Wihtney ou Kruskal-Wallis foram aplicados para comparar variáveis contínuas. A sobrevida foi descrita através das curvas de Kaplan-Meier e para controle de potenciais fatores de confusão, utilizou-se modelo de Regressão Logística.

## **Resultados**

Foram identificados 530 pacientes a partir do sistema informatizado, no período de 2004-2005 e 630 no período de 2001-2003. Cento e noventa episódios de neutropenia febril (151 pacientes) e cento e noventa e três episódios (150 pacientes), respectivamente, preencheram os critérios de inclusão. As características da amostra estudada são apresentadas na Tabela 1. Os pacientes incluídos depois da implementação do PMNF, no período de 2004-2005, eram mais jovens em relação aos do período de 2001-2003. Mais pacientes naquele período eram portadores de mieloma múltiplo e menos pacientes apresentaram outras doenças não hematológicas. Também foram mais freqüentes infecção de pele e de cateter intravenoso após introdução do PMNF assim como prescrição de antivirais (28% vs 26.5%  $P=0,094$ ). Considerando os 190 episódios, no período de 2004-2005, em 122 episódios (64.2 %) os pacientes foram classificados como baixo-risco, em 45 episódios (23.7 %) como alto-risco e em 23 (12.1 %) como altíssimo risco.

A tabela 2 apresenta os itens avaliados e a comparação com a prática antes da implementação do PMNF. A maioria dos episódios preencheu os critérios para granulocitopenia e houve coleta de espécimes para cultura antes do início da antibioticoterapia. Somente em 63,7% dos episódios houve concordância com o critério

para febre em 2004-2005, embora tenha sido mais freqüente do que em 2001-2003. Em relação à terapia antimicrobiana, em 90,5% dos episódios o tempo para a realização da primeira modificação empírica seguiu o protocolo e 77,9% das modificações realizadas pela equipe estavam previstas como possíveis. A terapia antimicrobiana empírica inicial com cefepima concordou com o protocolo somente em 59,5% dos episódios, sendo a principal discordância o uso não previsto de amicacina. Adesão total ao PMNF foi registrada em 41 episódios (21,6%; IC 95% 15,7-27,5), adesão parcial em 129 episódios (67,9% IC 95% 61,3-74,5 95CI) e não adesão em 20 episódios (10,5%; IC 95% 6,1-14,9).

A comparação dos desfechos clínicos entre os dois períodos, antes e depois da implementação do protocolo institucional para tratamento de neutropenia febril é apresentada em Tabela 3. Observou-se aumento na mediana de dias de uso de alguns antimicrobianos como penicilinas e antifúngicos e tendência de aumento para antivirais. Houve diminuição para quinolonas, cefepima e outras cefalosporinas, embora 96,0% dos pacientes em cada período tenham usado Cefepima. No período de 2004-2005, após implementação do PMNF, a prevalência de uso de vancomicina empírica (64,2 v 50,3%  $P=0,008$ ), carbapenêmicos (27,9 v 19,2%  $P=0,058$ ), aminoglicosídeos (73,7 v 43,5%  $P<0,001$ ), antifúngicos (68,9 v 49,2%  $P<0,001$ ), glicopeptídeos (76,8 v 67,4%  $P=0,051$ ) foi mais alta enquanto foi mais baixa para penicilinas (50,5 v 75,6%  $P<0,001$ ). Os pacientes apresentaram maior tempo de hospitalização após a implementação do protocolo clínico. A mortalidade diminuiu no período de 2004-2005, de 24,4% para 14,4% (risco relativo 0,58; IC 0,38-0,90;  $P=0,017$ ) havendo tendência de associação negativa da taxa de mortalidade com o grau de adesão ao protocolo: 7,3%, 14,7% e 25,0% respectivamente para adesão plena, parcial e não adesão ( $P=0,063$ ). Ajustando-se para idade e prescrição de antivirais em modelo de regressão logística, o risco relativo foi de 0,62 (IC 0,36-1,07;  $P=0,085$ ) (Tabela 4). A Figura 1 apresenta as curvas de Kaplan-Meier observando-se

estabilização da probabilidade de sobrevida ao redor dos 50 dias no grupo correspondente ao PMNF.

## **Discussão**

Este artigo descreve a adesão dos profissionais ao Protocolo para manejo de neutropenia febril implementado num hospital terciário, de ensino, do Sul do Brasil e o impacto sobre desfechos clínicos.

O PMNF implementado no HCPA foi desenvolvido por uma equipe de especialistas de diversas áreas (medicina interna, hematologia, emergência, oncologia, medicina intensiva pediátrica, oncologia pediátrica, transplante de medula óssea e comissão de controle de infecção) e baseado em evidências. Existem poucos dados sobre a transposição das evidências sobre cuidados de pacientes com neutropenia febril para a prática clínica e sua repercussão no prognóstico destes pacientes. Os seis itens analisados neste estudo permitem-nos avaliar a concordância com os critérios diagnósticos, o uso de terapia antibiótica empírica e o seguimento do paciente como indicadores de adesão ao protocolo clínico institucional.

A concordância parcial com a definição de febre observada no estudo pode estar relacionada com a possibilidade de progressão rápida da infecção em paciente neutropênico e a evidência de que o uso precoce do antimicrobiano correto diminui a mortalidade nesta situação(20). Por outro lado, pode ser consequência de condições locais que dependem da decisão da equipe de plantão. Seria esperada concordância total com o critério de granulocitopenia, mas o protocolo clínico institucional não inclui a possibilidade de iniciar o tratamento quando ocorre queda rápida nas contagens dos neutrófilos, como em algumas diretrizes (21;22).

Os sintomas compatíveis com infecção determinam pronto início da terapia antibiótica empírica o que reforça a importância de protocolos clínicos adaptados às

condições locais. Como várias diretrizes (22-24), este protocolo recomenda iniciar o tratamento com monoterapia com cefepima ou em combinação com amicacina em paciente de altíssimo risco para complicações clínicas. A adesão dos médicos foi moderada em relação à primeira terapia empírica antimicrobiana, porém, na comparação entre os períodos, observou-se diminuição no tempo de uso de cefepima. Isto sugere uso mais racional de antimicrobianos.

O seguimento das recomendações para acompanhamento do paciente, considerando os dois itens avaliados, foi satisfatório. O protocolo lista quatro passos para modificação da terapia empírica. Somente a primeira modificação, que pode ser feita dentro de 48h, 72h ou cinco dias dependendo das características clínicas, foi considerada no estudo. O aumento da prevalência de pacientes submetidos à terapia com vancomicina não surpreende, pois o protocolo recomenda a combinação de vancomicina quando há suspeita de infecção de pele ou cateter.

O estudo mostrou moderada adesão ao protocolo clínico. Na maioria dos casos houve adesão parcial. Apesar de ampla disseminação, as diretrizes clínicas na prática têm mostrado efeito limitado sobre a mudança de atitude do médico (25). Cabana e colaboradores (25) descreveram várias barreiras para a adesão a diretrizes e políticas clínicas como falta de consciência ou familiaridade, discordância na interpretação das evidências, pequena aplicabilidade à prática, falta de credibilidade, dúvidas quanto à auto-eficácia e probabilidade de resultado, reduzida autonomia e inércia da prática vigente. Barreiras externas podem dificultar a adesão médica às recomendações das diretrizes e podem eventualmente afetar a auto-eficácia médica, a probabilidade de resultados ou a motivação. Os protocolos podem ser inconvenientes ou difíceis de usar. Além disso, a adesão é mais afetada quando um protocolo recomenda eliminação de um comportamento estabelecido. Um estudo mostrou que a recomendação foi menos usada quando afetava a organização da equipe(26). De acordo com a literatura, para melhorar a

adesão é importante disseminar a informação entre a equipe alvo. Uma estratégia para melhorar a conformidade no HCPA, pode ser a revisão do protocolo em colaboração com os especialistas da Instituição. Mol e colaboradores (14) registraram aumento na adesão (15% CI: 8% a 23%) às diretrizes hospitalares para uso de antimicrobianos após a revisão das recomendações e de sua apresentação em sessões clínicas (14;26).

Apesar da adesão moderada, foi registrada diminuição na mortalidade intra-hospitalar na amostra, após a implementação do protocolo. Outros fatores podem ter contribuído para esta melhora. Considerando-se que os pacientes eram mais jovens e apresentaram diferenças nas doenças de base, poderiam ter melhor prognóstico. O uso de antivirais também foi mais freqüente no período após a introdução do PMNF e, além de se mostrar associado com mortalidade em análise univariada, pode refletir outras mudanças no cuidado do paciente, não consideradas pelo protocolo e não avaliadas neste estudo. Com ajuste para idade e uso de antivirais manteve-se a tendência protetora do PMNF. A perda de significância estatística pode ser devida à falta de poder uma vez que a avaliação de mortalidade foi um objetivo secundário do estudo, não considerado no cálculo do tamanho da amostra. A tendência para a diminuição da mortalidade, paralela ao aumento da adesão, reforça a idéia de que os protocolos clínicos constituem uma forma para alcançar metas clínicas, embora esta questão mereça análise mais detalhada. O desenho observacional do estudo e o uso de controles históricos são limitações para conclusão definitiva.

Em vários estudos a morte ocorreu em 4-30% (27) dos episódios de neutropenia febril, sendo 20% no grupo de alto-risco (18) e nenhum no grupo de baixo risco. Em relação às taxas de mortalidade por categoria de risco, observou-se mortalidade inesperada entre os pacientes de baixo-risco. Isto pode refletir inadequação ou dificuldade de aplicar a estratificação de risco proposta pelo protocolo ou viés de aferição na coleta dos dados. Esta questão necessita ser revisada, ressaltando-se, ainda, que a taxa de

mortalidade por todas as causas de 14,4% está na faixa dos ensaios clínicos incluídos em meta-análise sobre antibioticoterapia empírica para gram-positivos no tratamento de neutropenia febril (28).

O impacto da implementação do protocolo sobre a prescrição antimicrobiana traduziu-se em diminuição da duração do uso de cefalosporina e quinolonas, antimicrobianos implicados com a emergência de resistência bacteriana. O uso crescente de vários outros antimicrobianos pode ser interpretado como melhor desempenho na detecção de necessidades específicas de terapia antimicrobiana ou reflexa de condições ecológicas, como o aumento de infecções associadas a cateteres intravenosos. O uso de aminoglicosídeos foi excessivo, uma vez que o protocolo recomenda amicacina combinada com cefepima como primeira terapia empírica somente para pacientes classificados como altíssimo risco (12,1% da amostra). Esta foi a discordância mais freqüente com a primeira terapia empírica antimicrobiana.

### **Conclusão**

Em conclusão, embora a adesão ao protocolo de manejo de neutropenia febril tenha sido parcial, houve impacto positivo nos desfechos clínicos. O estudo mostrou diminuição de mortalidade depois da implementação do protocolo institucional e redução desejada no uso de cefalosporinas e quinolonas. No entanto, devido ao delineamento do estudo, não é possível descartar completamente a influência de outros fatores. Este protocolo clínico é uma ferramenta útil para qualificar o cuidado ao paciente, mas intervenções são necessárias para aumentar a adesão.



**Tabela 1 – Características da amostra antes e depois da implementação do protocolo para neutropenia febril.**

Características	2004/2005 (n=190)	2001/2003 (n=193)	<i>P</i>
<b>Sexo – n(%)</b>			
Masculino	100 (52,6)	116 (60,1)	0,170
<b>Idade – Média (DP)</b>	44,9 (14,9)	49,0 (15,6)	0,009*
<b>Doença de base – n(%)</b>			
Leucemias	94 (49,5)	90 (46,6)	0,650
Linfomas	38 (20,0)	40 (20,7)	0,961
Outras doenças hematológicas	6 (3,2)	8 (4,1)	0,808
Neoplasias	21 (11,1)	30 (15,5)	0,253
<b>Mieloma múltiplo</b>	30 (15,8)	17 (8,8)	0,054
Outras doenças	1 (0,5)	8 (4,1)	0,045
<b>Causa da Neutropenia – n (%)</b>			
Agudização da doença	23 (12,1)	24 (12,4)	1,000
Quimioterapia	167 (87,9)	169 (87,6)	
<b>Topografia – n(%)</b>			
Pulmonar	21 (11,1)	22 (11,5)	1,000
Trato urinário	23 (12,1)	16 (8,3)	0,294
Ginecológico	0 (0,0)	1 (0,5)	1,000
Trato gastrointestinal	9 (4,7)	3 (1,6)	0,142
Pele	11 (5,8)	3 (1,6)	0,055
Cateter	21 (11,1)	10 (5,2)	0,059
Vias aéreas superiores	8 (4,6)	5 (2,7)	0,479
Outras	4 (2,1)	4 (2,1)	1,000
Ignorado	107 (56,3)	131 (68,6)	0,018

Valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado de Pearson

\* Valor obtido pelo Teste t-Student

Tabela 2. Concordância com os seis itens do protocolo de neutropenia febril e prática clínica prévia.

Ítems	Critérios de adesão	2004/2005 (n=190)	2001/2003 (n=193)	<i>P</i>
<b>1</b> Febre – n(%)	$\geq 38,5^{\circ}/1h$ , 1x; ou $\geq 38^{\circ} \geq 2x$ em 4h, 1h de intervalo entre as medidas.	121 (63.7)	89 (46.1)	0.001*
<b>2</b> Granulocitopenia – n(%)	Leucócitos <1000; ou Neutrófilos <500	177 (93.2)	163 (84,5)	0.007*
<b>3</b> Coleta de culturas – n(%)	Exames bacteriológicos coletados antes do início dos antimicrobianos	177 (93.2)	177(92.7)	0.853*
<b>4</b> Início do tratamento com cefepima – n(%)	Baixo risco: cefepima ou ciprofloxacino+amoxicilina+ clavulanato; Alto risco: cefepima; Altíssimo risco: cefepima +amicacina	182 (95.8)	185(95.9)	0.974*
<b>5</b> 1ª modificação empírica – n (%)	Após 5º dia, estável, baixo risco; após 72h, estável, alto risco; após 48h, instável.	172 (90.5)	**	
<b>6</b> Possibilidade de modificação empírica – n (%)	1) PO→IV (ampicilina/ sulbactam+gentamicina ou ciprofloxacino ou cefepima); 2) 1+ Vancomicina;	148 (77.9)	**	

## 3) 2 + Anfotericina;

\* Teste Qui-quadrado de Pearson

\*\* Não avaliado

Tabela 3. Mortalidade intra-hospitalar, tempo de internação, tempo de uso de antimicrobianos nos períodos antes e após a implementação do protocolo para o tratamento da neutropenia febril (n e % ou mediana e percentis 25 - 75).

Características	2004/2005 (n=190)	2001/2003 (n=193)	P
Mortalidade intra-hospitalar	27 (14,2)	47 (24,4)	0,017*
Tempo de internação	30 (23 – 38)	27 (14 – 38)	0,017**
Tempo de uso dos antimicrobianos			
Carbapenêmicos	9 (5 – 13)	10 (4,8 – 15,3)	0,617**
Aminoglicosídeos	7 (5 – 10)	7,5 (5 – 13)	0,288**
Penicilinas	10 (6 – 17)	8 (4 – 13)	0,006**
Cefalosporinas <sup>#</sup>	9 (6 – 12,5)	11 (7 – 14)	0,036**
Cefepima	8 (6-12)	10 (6-13)	0,035**
Quinolonas	6 (4 – 12)	11 (6 – 16)	0,002**
Macrolídeos	6 (4 – 7)	7 (2 – 10)	0,572**
Antifúngicos	26 (14 - 33)	16,5 (11 – 31)	0,013**
Anaerobicidas	7 (4 – 11)	8 (5 – 13)	0,326**
Antiviral	28 (21,5 – 35)	26,5 (14 – 34)	0,094**
Antiparasitários	5 (4 – 6)	6 (5 – 7)	0,417**
Glicopeptídeos	11 (7 – 15)	11 (7 – 15)	0,773**
Nº de antibacterianos/ pacientes	5 (3 – 6)	4 (3 – 6,5)	0,225**
Nº de antifúngicos / pacientes	1 (0 - 2)	0 ( 0- 1)	<0,001**
Vancomicina empírica – n(%)	122 (64,2)	97 (50,3)	0,008*

\* Teste Qui-Quadrado de Pearson

\*\* Teste de Mann-Whitney

<sup>#</sup> Não incluído cefepima

Tabela 4. Risco ajustado de mortalidade para o período do PMNF 2004-2005

Preditor	OR(95% CI)	P
Período do PMNF 2004/2005	0,62 (0,36 -1,10)	0,100
Idade	1,03 (1,02 -1,05)	<0,001
Mieloma Múltiplo	0,56 (0,23 -1,36)	0,199
Outras doenças*	1,70 (0,31 - 9,26)	0,537
Diagnóstico microbiológico		P geral
Cultura negativa	1,00	
Cocos G+	2,27(1,22 – 4,23)	0,010
Bacilos G-	1,84 (0, 84 – 4,01)	0,126
Fungos	38,56 ( 4,01-371,20)	0,002
Bacilos e cocos G+ e G-	1,04 (0,12 – 8,96)	0,975

\*malária, doença vascular periférica, polimiosite, Síndrome de Crust, transplante renal

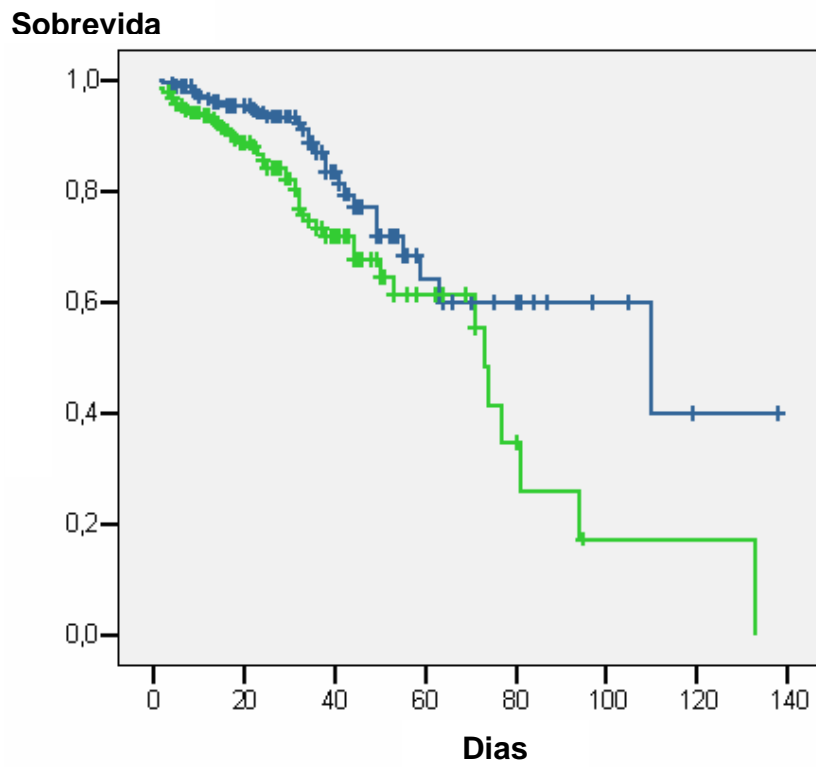


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivida durante os dois períodos de estudo.

## Reference List

- (1) Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005 May 1;103(9):1916-24.
- (2) Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 May 24;326(7399):1111.
- (3) Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004 Feb;23(2):105-12.
- (4) Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005 Mar 15;103(6):1103-13.
- (5) de LF. Outpatient therapy for febrile neutropenia: clinical and economic implications. *Pharmacoeconomics* 2003;21(6):397-413.
- (6) Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999 Feb 20;318(7182):527-30.
- (7) Worrall G, Chaulk P, Freake D. The effects of clinical practice guidelines on patient outcomes in primary care: a systematic review. *CMAJ* 1997 Jun 15;156(12):1705-12.
- (8) Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med* 1997 Aug 1;127(3):210-6.
- (9) Polanczyk CA, Biolo A, Imbof BV, Furtado M, Alboim C, Santos C, et al. Improvement in Clinical outcomes in Acute Coronary Syndromes After the Implementation of a Critical Pathway. *Critical Pathways in Cardiology* 2003;2(4):222-30.
- (10) Fine MJ, Stone RA, Lave JR, Hough LJ, Obrosky DS, Mor MK, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2003 Oct 1;115(5):343-51.
- (11) Freemantle N. Are decisions taken by health care professionals rational? A non systematic review of experimental and quasi experimental literature. *Health Policy* 1996 Nov;38(2):71-81.
- (12) Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *The Cochrane*

- Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998 Aug 15;317(7156):465-8.
- (13) Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *BMJ* 1999 Mar 13;318(7185):728-30.
  - (14) Mol PG, Wieringa JE, Nannanpanday PV, Gans RO, Degener JE, Laseur M, et al. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *J Antimicrob Chemother* 2005 Apr;55(4):550-7.
  - (15) Nijhuis CO, Kamps WA, Daenen SM, Gietema JA, van der Graaf WT, Groen HJ, et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005 Oct 20;23(30):7437-44.
  - (16) Vidal L, Paul M, Ben-Dor I, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003992.
  - (17) Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, Oethinger M, Bohnert J, Kern P, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 Feb;24(2):111-8.
  - (18) Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 2004 Aug;12(8):555-60.
  - (19) Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997 Feb;26(1):224-7.
  - (20) Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998 Jun;41 Suppl D:65-80.
  - (21) 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-S117.
  - (22) Freifeld AG, Elting L, Montoya JG, Noskin G, Roston K, Segal BH. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network 2005 August 31 [cited 2005 Nov 1];V 1
  - (23) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 Mar 15;34(6):730-51.

- (24) Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman AM, Morales R, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol* 2005;22 Suppl 2:S79-113.
- (25) Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999 Oct 20;282(15):1458-65.
- (26) Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mookink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998 Sep 26;317(7162):858-61.
- (27) Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992 Feb;10(2):316-22.
- (28) Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005 Apr;55(4):436-44.



**5.2. Achados microbiológicos em pacientes neutropênicos febris em hospital terciário do sul do Brasil**

Zuckermann J<sup>1</sup>, Moreira LB<sup>2</sup>, Stoll Paula<sup>3</sup>, Moreira LM<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas – UFRGS; Comissão Medicamentos do HCPA e Serviço de Farmácia/Unidade de Assistência Farmacêutica/Centro de Informações sobre Medicamentos do HCPA

<sup>2</sup>Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas – UFRGS; Departamento de Farmacologia do ICBS-UFRGS; Comissão de Medicamentos do HCPA

<sup>3</sup>Bolsistas de Iniciação Científica da UFRGS

Apoio Financeiro: FIPE/HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa)

Endereço para correspondência:

***Leila Beltrami Moreira***

***Comissão de Medicamentos***

***Hospital de Clínicas de Porto Alegre***

***Ramiro Barcelos, 2350 s.947***

***90.035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.***

***Phone/FAX: + 5551 – 21018491***

***E-mail: lbmoreira@hcpa.ufrgs.br***

## RESUMO

Neutropenia é um forte fator de risco para infecção. A prevalência de bactérias gram-negativas diminuiu no início da década de 90 enquanto que a de bactérias gram-positivas aumentou para 55 a 70% dos episódios de bacteremia. Porém, as infecções por bactérias gram-negativas vêm ressurgindo novamente. O objetivo deste estudo é descrever os achados microbiológicos em uma coorte de pacientes neutropênicos febris de um hospital de ensino, terciário, do sul do Brasil. O estudo de coorte foi planejado para avaliar a implementação de um protocolo clínico para tratamento de pacientes neutropênicos. Foram incluídos, prospectivamente, pacientes com neutropenia febril hospitalizados entre janeiro de 2004 e dezembro de 2005, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Controles históricos foram selecionados entre março de 2001 e abril de 2003, antes da introdução do protocolo clínico. No período de 2004 a 2005 foram realizadas 691 culturas e 740 entre 2001 e 2003, com 154 e 161 patógenos documentados, respectivamente. Em aproximadamente metade dos episódios, o microorganismo não foi identificado. Infecções fúngicas foram documentadas em poucos episódios (6,5% v. 5,6%). A taxa de bacilos gram-negativos não-fermentadores documentada no período de 2004-2005 foi de 16,9%, bacilos gram-negativos fermentadores de 29,9%, cocos gram-positivos em aglomerados 24,0% e cocos gram-positivos em cadeia 8,4% e, no período entre 2001-2003, as taxas foram de 7,5%, 26,1%, 32,9% e 9,9%, respectivamente. A prevalência de bactérias gram-positivas foi de 54,4% e de 47,6% para gram-negativas *versus* 40,9% e 59,1% nos períodos de 2004-2005 e 2001-2003, respectivamente ( $P=0,052$ ). Observou-se significativo aumento na prevalência de *Pseudomonas aeruginosa* em 2004-2005 ( $P=0,005$ ), sem diferença significativa nas taxas de resistência (50% v. 40%), mas nos período de 2004-2005, quatro isolados foram multirresistentes. A prevalência de *Staphylococcus oxacilina*-resistentes foi de 65,8% em

2004-2005 e 53,5% no outro período ( $P=0,230$ ). Concluindo, os microorganismos documentados neste estudo de coorte são os previstos em pacientes neutropênicos que desenvolvem episódios febris, sendo que a emergência de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes é uma preocupação.

Unitermos: neutropenia febril; microbiologia, gram-positivos; gram-negativos; resistência bacteriana, multirresistência; *Pseudomonas aeruginosa*; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus coagulase-negativa*.

## INTRODUÇÃO

Neutropenia é o principal fator de risco para infecção em pacientes submetidos a quimioterapia ou à transplante de células tronco hematopoéticas. Entre 48 a 60% dos pacientes neutropênicos tornam-se febris (1), e a mortalidade em pacientes que desenvolvem bacteremia por gram-negativos pode atingir 40% (2). A prevalência de bactérias gram-negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella sp.*) representava 60 a 70% das infecções documentadas nos anos 1970 a 1980, diminuindo na década de 90. Neste mesmo período, a frequência de bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* e *Pneumococcus*) aumentou atingindo 55 e 70% dos episódios de bacteremia (3-6). Esta mudança pode estar associada à toxicidade da quimioterapia, ao aumento da utilização de cateteres intravenosos e ao uso profilático de fluoroquinolonas (3). Por outro lado, dados do EORTC (7) e outros (8) mostraram que vem ressurgindo infecções por gram-negativos. As infecções não-bacterianas são na sua maioria causadas por fungos. Acima de 20% de pacientes neutropênicos febris podem desenvolver infecções fúngicas sistêmicas (3;9), sendo 90% causadas por *Candida*, *Aspergillus sp.*, *Fusarium* e *Scedosporium* (5).

As taxas de infecções microbiologicamente documentadas estão entre 30 a 50% dos episódios de neutropenia febril (8;10;11) e a maioria dos pacientes necessita de terapia empírica com antimicrobiano de amplo espectro para febre de origem desconhecida. A resistência microbiana representa uma séria preocupação para a saúde pública. É necessário especial cuidado em relação a patógenos específicos como *Staphylococcus aureus* metilina-resistentes (MRSA), *Staphylococcus coagulase-negativa*, *Enterococcus* vancomicina-resistentes (VRE), grupo *Viridans*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* ciprofloxacino-resistentes e *Pseudomonas aeruginosa* (12;13). Considerando-se a importância do ambiente sobre o padrão de microorganismos causadores de infecções, é importante conhecer a epidemiologia local. O objetivo desta

publicação é descrever os achados microbiológicos em um estudo de coorte de pacientes neutropênicos febris, em hospital terciário do sul do Brasil.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Este foi um estudo de coorte desenhado para avaliar a implementação de um protocolo clínico para o tratamento de pacientes neutropênicos. Foram incluídos prospectivamente pacientes com neutropenia febril, hospitalizados entre janeiro de 2004 e dezembro de 2005 no HCPA. Controles históricos foram selecionados entre março de 2001 e abril de 2003, antes do protocolo clínico ter sido introduzido. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um hospital universitário, público, de alta complexidade, com 742 leitos, localizado no sul do Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição.

Pacientes com contagens de granulócitos inferiores a  $1000/\text{mm}^3$  ou neutrófilos abaixo de  $500/\text{mm}^3$  foram identificados no sistema informatizado e tiveram seus prontuários revisados para serem incluídos no estudo. Pacientes com registro de neutropenia febril foram acompanhados até a alta hospitalar ou óbito. Foi considerado somente o primeiro episódio de neutropenia febril em cada hospitalização. Os critérios de exclusão foram pacientes com idade menor que 18 anos, HIV positivos e episódio de neutropenia secundário à infecção. Dados sobre a doença de base, causa da neutropenia, temperatura, uso de antimicrobianos, culturas, topografia da infecção, tempo de internação e mortalidade foram registrados para todos os pacientes.

De acordo com a rotina, antes do início da terapia antimicrobiana foram coletadas amostras para a realização de exames culturais, sempre que possível. Os microorganismos isolados foram identificados por métodos de rotina no HCPA, sendo que as espécies foram confirmadas por método de referência padrão (CLSI- Committee

Laboratory Standard Institute) (14) e os testes de suscetibilidade foram realizados através do método de difusão de disco (Kirby Bauer).

O tamanho da amostra de 200 episódios de neutropenia febril por período foi calculado para o objetivo primário do estudo de coorte, não incluído neste artigo. A amostra calculada teve poder de 70% para detectar a diferença na prevalência de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à amicacina de 13% (47 a 60%) e 60% de poder para diferença de 15% (50 a 65%) para *Staphylococcus oxacilina*-resistentes. Os dados foram analisados com auxílio do programa *Statistical Package for Social Sciences* 13.0 e foi considerado nível de significância de 0,05. Estatística Qui-quadrado foi usada na comparação de variáveis categóricas e o Teste T-Student foi aplicado para comparar variáveis contínuas.

## RESULTADOS

Foram identificados 530 pacientes a partir do sistema informatizado no período de 2004-2005 e 630 no período de 2001-2003. Cento e noventa episódios de neutropenia febril (151 pacientes) e 193 episódios (150 pacientes), respectivamente, preencheram os critérios de inclusão. As características da amostra estudada são mostradas na Tabela 1. Os pacientes incluídos depois da implementação do protocolo clínico, no período de 2004-2005, eram mais jovens em relação aos do período de 2001-2003. A doença mais freqüente naquele período foi mieloma múltiplo e menos pacientes apresentaram leucemia, linfoma, outras doenças hematológicas ou neoplasias. As topografias de infecção identificadas com maior freqüência foram pele e cateteres intravenosos.

No período de 2004 a 2005 foram realizadas 691 culturas, e 740 entre 2001 e 2003, com 154 e 161 patógenos documentados, respectivamente. Em aproximadamente metade dos episódios (97 de 190 e 109 de 193), o microorganismo não foi identificado.

Patógenos isolados de pacientes neutropênicos estão descritos na tabela 2. Infecções fúngicas foram documentadas em poucos episódios. A taxa de bacilos gram-negativos não-fermentadores documentada no período de 2004-2005 (16,9%) foi maior que no período entre 2001-2003 (7,5%). Considerando somente os 282 patógenos que foram identificados como bactérias gram-positivas ou gram-negativas, observou-se mudança na predominância de bactérias gram-positivas antes da implementação do protocolo clínico para bactérias gram-negativas após, sendo 52,4% gram-positivas e 47,6% gram-negativas *versus* 40,9% e 59,1%, respectivamente ( $P=0,052$ ). Considerando-se todos os episódios, as prevalências de pacientes neutropênicos febris com infecções documentadas por bactérias gram-positivas, gram-negativas e gram-positivas e negativas foi de 16,8%, 20,0% e 11,1% no período de 2004-2005 e 17,6%, 13,0% e 14,0% em 2001-2003 ( $P=0,274$ ).

Foi observado aumento significativo na prevalência de *Pseudomonas aeruginosa* no período entre 2004-2005 ( $P=0,005$ ). Entre dois casos de pseudomonas documentadas no período de 2001-2003, um foi resistente à amicacina (50%). A prevalência da resistência em 2004-2005 (40%) não apresentou diferença estatística, mas dois isolados foram resistentes à amicacina e quatro foram multirresistentes. A prevalência de *Staphylococcus oxacilina-resistente* foi de 65,8% em 2004-2005 e 53,5% no outro período ( $P=0,230$ ).

## DISCUSSÃO

O artigo descreve os achados microbiológicos nos episódios de neutropenia febril em hospital de ensino, terciário e de alta complexidade do sul do Brasil. Faz parte de um estudo de coorte planejado com o objetivo principal de avaliar a adesão ao protocolo assistencial de manejo de neutropenia febril do HCPA.

Embora um grande número de exames culturais tenha sido realizado, em apenas metade dos episódios foram isolados microorganismos. Esta taxa está entre os melhores resultados registrados em outros estudos (8;10;11).

Somente 6% dos patógenos identificados foram fungos, em ambos os períodos. Como esperado, *Candida* foi o germe mais freqüentemente documentado nas infecções fúngicas invasivas (3;5;9;15). As infecções fúngicas representam importante problema devido à relativa falta de sensibilidade dos métodos diagnósticos e a baixa efetividade dos antifúngicos.

Diversos estudos observacionais revelaram diminuição na prevalência de infecções documentadas, causadas por microorganismos gram-negativos e aumento para gram-positivos, em pacientes neutropênicos (16). O mesmo foi observado no período de 2001-2003 do estudo. Contudo, a predominância de infecções por gram-negativos observada no período 2004-2005 pode representar uma nova tendência, também descrita por outros autores (4;8;11). Uma possível razão para o retorno das infecções por gram-negativos pode ser a diminuição da utilização de fluoroquinolonas, uma vez que seu uso como agente profilático em pacientes com câncer tem se tornado controverso (17-19). No período de 2004-2005 foi registrada menor utilização de fluoroquinolonas (dados não mostrados) e a mudança observada no perfil microbiológico foi principalmente explicada pela diminuição de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* coagulase negativa assim como o aumento de bacilos gram-negativos não-fermentadores, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* (tabela 2). Esta tem sido uma preocupação, visto que o programa SENTRY (20) relatou que o principal problema de resistência nos países da América Latina são bacilos gram-negativos não-fermentadores multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* sp., patógenos documentados com relativa freqüência neste estudo.



*Klebsiella pneumoniae* e *E. coli* estão entre os organismos gram-negativos mais freqüentemente isolados em 2001-2003, assim como em outros locais (8;11). Estes persistiram como os patógenos mais freqüentes, mas *Pseudomonas aeruginosa* emergiu em 2004-2005 como o bacilo gram-negativo mais comum. Esse fato não se restringe a pacientes neutropênicos já que o programa Mystic (21) registrou *P. aeruginosa* como o principal bacilo gram-negativo entre os isolados de 20 centros brasileiros. A prevalência de resistência de *Pseudomonas* no programa foi de 36,6% à amicacina e 36,0% ao meropenem. A emergência de bacilos gram-negativos multirresistentes como patógenos freqüentes em pacientes neutropênicos tem se tornado um problema. Esta tendência provavelmente é uma conseqüência da pressão seletiva da utilização de antimicrobianos como os carbapenêmicos (22).

Entre os microorganismos gram-positivos, os principais patógenos identificados foram *Staphylococcus aureus* e *S. coagulase-positiva* (3;5;6;13;23). As taxas registradas estão na faixa descrita por Ramphal (13). Cocos gram-positivos em aglomerados estão principalmente relatados em infecções localizadas em cateteres intravenosos (24-26) e foram mais freqüentes no período de 2004-2005 que em 2001-2003. Porém, este aumento não foi seguido de aumento na prevalência de *Staphylococcus* (tabela 2), sugerindo que outros patógenos podem estar envolvidos, como *Pseudomonas aeruginosa* (24-26). A prevalência de *Staphylococcus* oxacilina-resistentes foi maior em 2004-2005. A diferença não foi estatisticamente significativa, mas pode ser devido ao baixo poder do estudo (65%). As prevalências de *Staphylococcus aureus* oxacilina-resistentes e *Staphylococcus coagulase negativa* entre 2001 e 2005, segundo a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCPA, foram de 58% e 71%, respectivamente, demonstrando que o padrão de infecção do paciente neutropênico segue a epidemiologia nosocomial. Estes dados foram semelhantes aos encontrados em dois hospitais universitários

brasileiros, nos quais *S. aureus* oxacilina-resistente foi responsável por 64,3% das infecções adquiridas por *S. aureus* (27).

Resistência antimicrobiana está associada com o aumento da morbidade, mortalidade, tempo de internação e custos (28). Portanto, a emergência de patógenos multirresistentes como freqüentes agressores em pacientes neutropênicos é um problema que merece atenção, pois pode levar à falha do tratamento antimicrobiano empírico. O protocolo de manejo de neutropenia febril implementado no HCPA recomenda cefepima ou cefepima associado à amicacina como terapia empírica inicial. Estes esquemas terapêuticos são eficazes contra a maioria das bactérias documentadas neste estudo. No caso de *S. aureus* oxacilina-resistentes, vancomicina é a alternativa disponível, mas a resistência antimicrobiana entre *P. aeruginosa* pode complicar o tratamento e limitar as escolhas terapêuticas.

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. O poder do estudo para comparação da prevalência de patógenos não foi considerado para o cálculo do tamanho da amostra, tendo baixo poder estatístico para detectar pequenas diferenças na prevalência entre os dois períodos. Devido ao desenho observacional, não se pode atribuir as mudanças nos padrões microbiológicos unicamente à implementação do protocolo clínico. Outros fatores não considerados pelo protocolo como profilaxia antimicrobiana para o episódio de neutropenia, epidemiologia local e política institucional para o uso de antimicrobianos podem ter papel importante.

Concluindo, os patógenos documentados neste estudo de coorte são os esperados em pacientes neutropênicos que desenvolvem episódio febril, mas *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes representam uma preocupação. Os dados sugerem que, após a implementação do protocolo clínico para tratamento de neutropenia febril na instituição, está ocorrendo uma mudança nos padrões microbiológicos,

predominando infecções por organismos gram-negativos nos pacientes com neutropenia febril.

**Tabela 1 – Características da amostra antes e depois da implementação do protocolo para neutropenia febril.**

Características	2004/2005 (n=190)	2001/2003 (n=193)	<i>P</i>
<b>Sexo – n(%)</b>			
Masculino	100 (52,6)	116 (60,1)	0,170
<b>Idade – Média (DP)</b>	44,9 (14,9)	49,0 (15,6)	0,009*
<b>Doença de base – n(%)</b>			
Leucemias	94 (49,5)	90 (46,6)	0,650
Linfomas	38 (20,0)	40 (20,7)	0,961
Outras doenças hematológicas	6 (3,2)	8 (4,1)	0,808
Neoplasias	21 (11,1)	30 (15,5)	0,253
<b>Mieloma múltiplo</b>	<b>30 (15,8)</b>	<b>17 (8,8)</b>	<b>0,054</b>
Outras doenças	1 (0,5)	8 (4,1)	0,045
<b>Causa da Neutropenia – n (%)</b>			
Agudização da doença	23 (12,1)	24 (12,4)	1,000
Quimioterapia	167 (87,9)	169 (87,6)	
<b>Topografia – n(%)</b>			
Pulmonar	21 (11,1)	22 (11,5)	1,000
Trato urinário	23 (12,1)	16 (8,3)	0,294
Ginecológico	0 (0,0)	1 (0,5)	1,000
Trato gastrointestinal	9 (4,7)	3 (1,6)	0,142
<b>Pele</b>	<b>11 (5,8)</b>	<b>3 (1,6)</b>	<b>0,055</b>
<b>Cateter</b>	<b>21 (11,1)</b>	<b>10 (5,2)</b>	<b>0,059</b>
Vias aéreas superiores	8 (4,6)	5 (2,7)	0,479
Outras	4 (2,1)	4 (2,1)	1,000
Ignorado	107 (56,3)	131 (68,6)	0,018

Valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado de Pearson

\* Valor obtido pelo Teste t-Student

**Tabela 2 – Distribuição de patógenos nos períodos antes e após a implementação do protocolo para tratamento de neutropenia febril**

Patógenos	2004/2005 n=154	2001/2003 n=161	P*
	n (%)	n (%)	
Bacilos gram-negativos não fermentadores	26 (16.9)	12 (7.5)	0,010
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	2	
<i>Acinetobacter</i>	7	6	
<i>Stenotrophomonas</i>	4	2	
Bacilos gram-negativo Fermentadores	46 (29.9)	42 (26.1)	0,454
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	11	
<i>E. coli</i>	14	19	
<i>Proteus</i>	1	3	
<i>Salmonella</i>	1	0	
<i>Citrobacter</i>	1	0	
<i>Serratia</i>	1	2	
<i>Haemophilus</i>	3	2	
<i>Alcaligenes</i>	1	0	
<i>Enterobacter</i>	10	5	
Outros bacilos	15 (9.7)	23 (14.3)	0,216
Bacilo gram-negativo	9	15	
Bacilo gram-positivo	6	7	
Cocos gram-positivo em aglomerado	37 (24.0)	53 (32.9)	0,081
<i>S. aureus</i>	18	25	
<i>S. coagulase negativo</i>	19	28	
Cocos gram-positivos em cadeia	13 (8.4)	16 (9.9)	0,646
<i>Streptococcus spp.</i>	8	10	
<i>Enterococcus spp.</i>	4	6	
<i>Pneumococcus</i>	1	0	
Outros cocos	7 (4.6)	6 (3.7)	0,715
Fungos	10 (6.5)	9 (5.6)	0,736
<i>Pneumocistis carinii</i>	1	2	
<i>Candida</i>	7	6	
<i>Aspergillus</i>	1	1	

\* Teste Qui-quadrado de Pearson

## Reference List

- (1) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997 Sep;25(3):551-73.
- (2) de LF. Outpatient therapy for febrile neutropenia: clinical and economic implications. Pharmacoeconomics 2003;21(6):397-413.
- (3) Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program ) 2001;113-39.
- (4) Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. Lancet 2002 Mar 2;359(9308):723-5.
- (5) Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman AM, Morales R, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. Rev Chilena Infectol 2005;22 Suppl 2:S79-113.
- (6) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002 Mar 15;34(6):730-51.
- (7) Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? Curr Opin Infect Dis 2002 Aug;15(4):377-82.
- (8) Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzalez-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. Arch Med Res 2000 Jul;31(4):388-92.
- (9) Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002 Jan 24;346(4):225-34.
- (10) Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003 May 24;326(7399):1111.
- (11) Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, Leverger G, Leclercq R, Nitenberg G, et al. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. Haematologica 2005 Aug;90(8):1102-9.
- (12) Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient. Int J Antimicrob Agents 2005 Dec;26 Suppl 2:S120-S122.

- (13) Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S25-S31.
- (14) Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001 Oct;14(4):643-58, table.
- (15) Torfoss D, Sandven P. Invasive fungal infections at The Norwegian Radium Hospital 1998-2003. *Scand J Infect Dis* 2005;37(8):585-9.
- (16) Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005 Apr;55(4):436-44.
- (17) Kern WV, Steib-Bauert M, de WK, Reuter S, Bertz H, Frank U, et al. Fluoroquinolone consumption and resistance in haematology-oncology patients: ecological analysis in two university hospitals 1999-2002. *J Antimicrob Chemother* 2005 Jan;55(1):57-60.
- (18) Bonadio M, Morelli G, Mori S, Riccioni R, Papineschi F, Petrini M. Fluoroquinolone resistance in hematopoietic stem cell transplant recipients with infectious complications. *Biomed Pharmacother* 2005 Oct;59(9):511-6.
- (19) Delarive P, Baumgartner JD, Glauser MP, Cometta A. [Evaluation of antibiotic prophylaxis in neutropenic patients with hematologic malignancies]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000 Dec 2;130(48):1837-44.
- (20) Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004 Feb;8(1):25-79.
- (21) Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C, Sampaio J, Sakagami E, Turner P, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. *Braz J Infect Dis* 2005 Jun;9(3):216-24.
- (22) Livermore DM. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001 Mar;47(3):247-50.
- (23) Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S7-S10.
- (24) Cetin BD, Hasman H, Ozcan N, Gunduz A, Harmankaya O, Seber E. Epidemiology and etiology of catheter-related nosocomial infections in a Turkish hospital. *Infez Med* 2005;13(3):152-9.
- (25) David A, Risitano DC, Mazzeo G, Sinardi L, Venuti FS, Sinardi AU. Central venous catheters and infections. *Minerva Anestesiol* 2005 Sep;71(9):561-4.
- (26) Lopez DM, Martinez JA, Vidal F, Almela M, Lopez J, Marco F, et al. Clinical characterization of breakthrough bacteraemia: a survey of 392 episodes. *J Intern Med* 2005 Aug;258(2):172-80.

- (27) Cassettari VC, Strabelli T, Medeiros EA. Staphylococcus aureus bacteremia: what is the impact of oxacillin resistance on mortality? *Braz J Infect Dis* 2005 Feb;9(1):70-6.
- (28) Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2003 Jun 1;36(11):1433-7.



## Considerações finais

A literatura tem demonstrado que a transposição das evidências para a prática clínica requer treinamento e tempo para busca da informação, avaliação crítica e aplicação. Um recurso para economizar tempo e permitir que as evidências cheguem à prática clínica é a implementação de protocolos clínicos institucionais. Esta estratégia tem sido desenvolvida no HCPA, e diversos protocolos clínicos têm sido implementados. A necessidade de acompanhamento e avaliação dos resultados desta estratégia motivou a realização deste estudo, que servirá para revisão e reforço do processo.

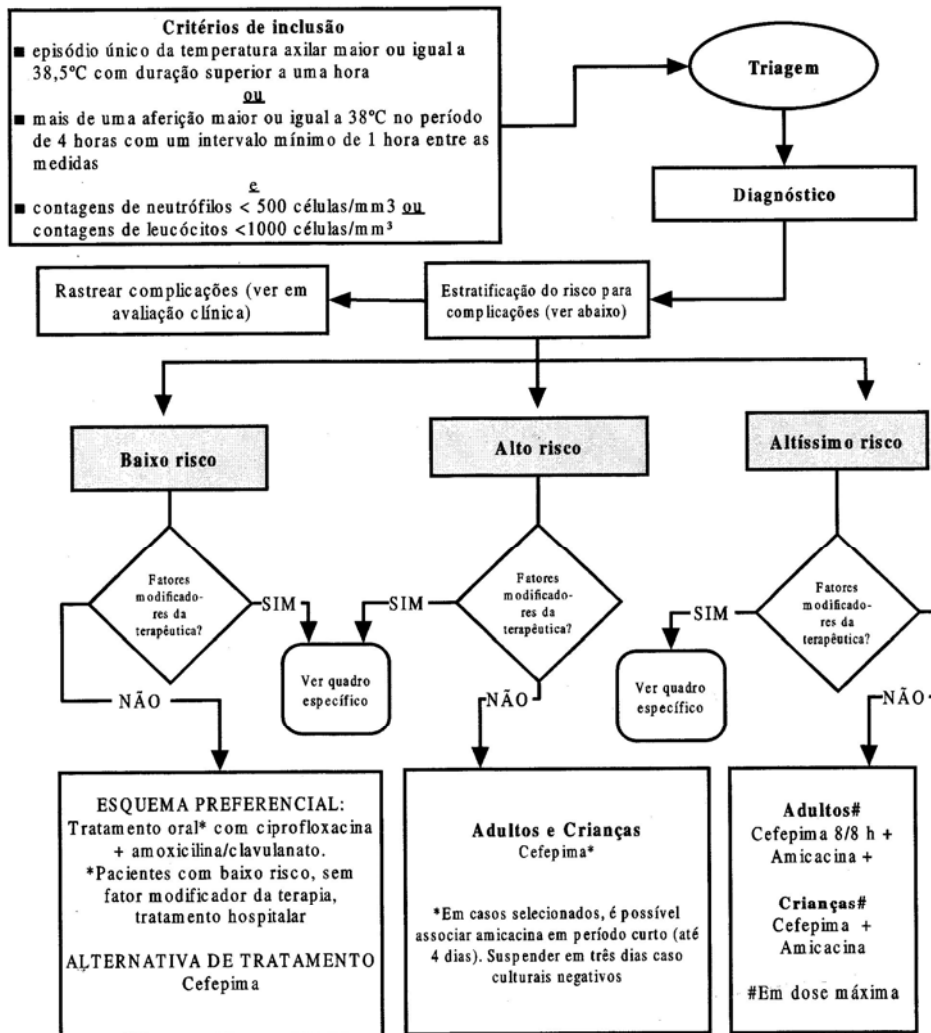
Embora não se possa excluir a interferência de outros fatores, observou-se diminuição de mortalidade no período posterior à implementação do protocolo de manejo de neutropenia febril. Os resultados sugerem ser este protocolo clínico uma ferramenta útil para qualificar o cuidado ao paciente. A adesão parcial ao protocolo também indica que há necessidade de intervenções para sensibilização das equipes. Constante divulgação e revisão periódica para atualização podem contribuir para a sua incorporação à prática assistencial. Uma dificuldade observada em relação ao protocolo clínico foi a aplicação da classificação de risco do paciente. Além de não haver registro formal no prontuário, alguns itens do escore são subjetivos permitindo heterogeneidade na pontuação. A implementação de *check list* no prontuário do paciente pode auxiliar a aplicação do protocolo e também sinalizar dificuldades da equipe com a utilização do mesmo. Outra possibilidade seria a incorporação do escore de risco na prescrição eletrônica.

O estudo representa uma contribuição para a estratégia de melhora da qualidade assistencial implementada no HCPA. Permitirá calcular o custo do tratamento de neutropenia febril na Instituição e avaliar o impacto econômico com a introdução do

protocolo. Espera-se, ainda, que as informações epidemiológicas sejam úteis para a definição de políticas de uso de antimicrobianos.

Anexo I Protocolo

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE MANEJO DA NEUTROPENIA FEBRIL**



Data da revisão: 07/2003

Serviços Responsáveis: Medicina Interna, Hematologia, Emergência, Oncologia, Pediatria, Medicina Intensiva, Oncologia Pediátrica, TMO e Controle de Infecção Hospitalar



**PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE MANEJO DA NEUTROPENIA FEBRIL**

### Estratificação de risco para pacientes neutropênicos na vigência de febre

**Pacientes Adultos (idade  $\geq$  16 anos) com neutropenia relacionada a tratamento quimioterápico de tumores sólidos ou hematológicos:**

Características <sup>b</sup>	Escore
Extensão da doença infecciosa <sup>a</sup>	
Sintomas leves	5
Sintomas moderados	3
Ausência de hipotensão (90/60 mmHg)	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica	4
Ausência de desidratação	3
Início da febre fora do hospital	3
Idade < 60 anos	2

<sup>a</sup>Escolha um item apenas

<sup>b</sup>Pacientes com idade igual ou superior a 16 anos

O escore de risco máximo é 26 pontos. Pacientes com escore  $\geq$  21 pontos podem ser classificados como de baixo risco para a ocorrência de complicações e morbidade relacionadas ao episódio de neutropenia febril. A estratificação de risco deve ser considerada como subsídio à tomada de decisão, não substituindo o julgamento clínico

#### Observações

- Pacientes portadores de doença hematológica não maligna que apresentam neutropenia febril devem ser considerados como alto risco para complicações infecciosas
- Doenças virais determinando neutropenia febril são consideradas de baixo risco para complicações infecciosas

#### Estratificação de risco em pacientes adultos(\*)

**Baixo risco** | Escore  $\geq$  21 pontos

**Alto risco** | Escore < 21 pontos

- Altíssimo risco**
- Paciente submetido a transplante de medula óssea alogênico até 5 anos após a suspensão da imunossupressão ou transplante de qualquer natureza na vigência de imunossupressão e escore < 21 pontos
  - Paciente que já apresentou complicações infecciosas graves em episódios anteriores de neutropenia febril e escore < 21 pontos
  - Paciente portador de leucemias recidivadas ou refratárias na vigência ou após quimioterapias de resgate e escore < 21 pontos

#### Pacientes pediátricos(\*\*)

O baixo risco para complicações associadas aos episódios de neutropenia febril está associado à ausência de todos os seguintes achados:

- Idade inferior a 1 ano
- Pneumonia
- Disfunção de órgão alvo
- Mucosite determinando estomatite com necessidade de dieta líquida ou impossibilidade de alimentação por via oral
- Desidratação
- Imunodeficiência adquirida (HIV)
- Diarréia
- Neoplasia não controlada
- Coagulação intravascular disseminada

(\*\*) Essa classificação aplica-se a pacientes com idades inferiores a 16 anos

#### Avaliação clínica e laboratorial inicial do paciente neutropênico febril

- Anamnese e exame físico detalhados, incluindo a pesquisa de manifestações de infecção de pele e mucosas, cavidade oral e região perianal. Valorizar sintomas como a presença de dor retal.
- Hemograma e plaquetas
- Uréia e Creatinina
- Transaminases
- Em adultos, raio-X de tórax conforme critérios clínicos. O uso rotineiro não está indicado para os pacientes estratificados como de baixo risco (ver estratificação de risco) que não apresentam sintomas respiratórios
- Em crianças, o raio-X de tórax deve ser realizado de rotina
- Hemoculturas. Em pacientes com cateteres vasculares, solicitar uma amostra de cada via e outra periférica
- Urocultura deve ser solicitada de rotina em crianças sem controle esfinteriano. Em adultos, a cultura de urina deve ser solicitada de rotina na presença de sintomas urinários, nos pacientes com sonda urinária ou que foram submetidos a procedimento urinário invasivo
- Culturais específicos havendo indícios de infecção localizada

### ORIENTAÇÕES QUANTO A OUTRAS SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

1. Na presença de infiltrado pulmonar difuso associado à dispnéia: cobrir *Pneumocystis carinii* (naqueles pacientes que não estão recebendo antibioticoprofilaxia) com cotrimoxazol (15 a 20 mg/kg do componente trimetoprim), *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Legionella* (com macrolídeo ou levofloxacina). Considerar ainda a possibilidade de vírus respiratórios e CMV.
2. Em quadros arrastados pulmonares, instituir cobertura para fungos com anfotericina B. Buscar agressivamente o diagnóstico (sorologias, escarro, lavado broncoalveolar e tomografia computadorizada de alta resolução)
3. Consolidações pulmonares justapleurais: considerar a possibilidade de *Aspergillus* e entrar com anfotericina B precocemente; buscar o diagnóstico microbiológico agressivamente;
4. Lesão pulmonar escavada: Considerar a presença de fungos, tuberculose e nocardiose.
5. Pneumonia com evolução associada à necrose: *Klebsiella* e outros gram-negativos, *S. aureus*, *Legionella* e *Nocardia*.

<b>CONDUTA CLÍNICA NA NEUTROPENIA FEBRIL</b>				
	EM (0-6horas)	1º Dia (6-24h)	Durante a internação	Pré-alta
<b>Avaliação</b>	<input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Exame Físico <input type="checkbox"/> Avaliação da pele e cavidades <input type="checkbox"/> Inspeção da região perianal	<input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Exame Físico <input type="checkbox"/> Avaliação da pele e cavidades <input type="checkbox"/> Inspeção da região perianal	<input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Exame Físico <input type="checkbox"/> Avaliação da pele e cavidades <input type="checkbox"/> Inspeção da região perianal	
<b>Exames Diagnósticos</b>	<input type="checkbox"/> Hemograma e plaquetas <input type="checkbox"/> Uréia, Creatinina <input type="checkbox"/> Transaminases <input type="checkbox"/> Hemoculturas <input type="checkbox"/> RX de tórax em crianças <input type="checkbox"/> Urocultura em crianças sem controle esfinteriano <input type="checkbox"/> Urocultura em adultos submetidos à sondagem urinária ou procedimento urinário invasivo <input type="checkbox"/> Culturais específicos se suspeita de infecção localizada <input type="checkbox"/> Em adultos, RX conforme critérios clínicos		<input type="checkbox"/> Hemograma e plaquetas <input type="checkbox"/> Uréia, Creatinina <input type="checkbox"/> Transaminases	<input type="checkbox"/> Hemograma e plaquetas <input type="checkbox"/> Uréia, Creatinina <input type="checkbox"/> Transaminases
<b>Cuidados</b>	<input type="checkbox"/> Acesso IV Ver próxima página	<input type="checkbox"/> Acesso IV Ver próxima página	<input type="checkbox"/> Acesso IV Ver próxima página	<input type="checkbox"/> Acesso IV Ver próxima página
<b>Medicações</b>	<input type="checkbox"/> Antimicrobianos (ver quadro específico) <input type="checkbox"/> Oxigênio <input type="checkbox"/> Hidratação VO/IV	<input type="checkbox"/> Antimicrobianos (ver quadro específico) <input type="checkbox"/> Oxigênio <input type="checkbox"/> Hidratação VO/IV	<input type="checkbox"/> Antimicrobianos (ver quadro específico) <input type="checkbox"/> Oxigênio <input type="checkbox"/> Hidratação VO/IV	<input type="checkbox"/> Antimicrobianos (ver quadro específico) <input type="checkbox"/> Oxigênio <input type="checkbox"/> Hidratação VO/IV
<b>Atividade Física</b>	<input type="checkbox"/> Repouso - Sentar na cadeira	<input type="checkbox"/> Atividade conforme tolerância	<input type="checkbox"/> Deambulação	<input type="checkbox"/> Deambulação
<b>Resultados Esperados</b>	<input type="checkbox"/> Paciente/Família têm entendimento básico do manejo do paciente. <input type="checkbox"/> Paciente entende doença e tratamento proposto.	<input type="checkbox"/> Paciente foi orientado de acordo com as rotinas e cuidados necessários <input type="checkbox"/> Andar clínico: se estável e não estiver em instabilidade hemodinâmica e respiratória.	<input type="checkbox"/> Paciente/Família foram informados sobre as condições do paciente. <input type="checkbox"/> Preparo da família para condições do paciente.	<input type="checkbox"/> Paciente tem entendimento do tratamento proposto <input type="checkbox"/> Preparo da família para alta do paciente

CUIDADOS NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES EM NEUTROPÊNICOS				
	Emergência	Unidade de Internação	UTI	TMO
Higienização das Mãos	<input type="checkbox"/> Antes de entrar nos Box B e C: lavagem das mãos com água e sabão e após fricção com álcool glicerinado. Box A: lavar com água + clorexidina 2% Secagem com papel toalha Urgências: fricção com álcool glicerinado.	<input type="checkbox"/> Lavagem das mãos com clorexidina 2% , no início e final do turno, antes/após realização de procedimentos invasivos. Secagem com papel toalha. Urgências: fricção com álcool glicerinado	<input type="checkbox"/> Lavagem das mãos com clorexidina 2% ou PVPI degermante. Secagem com papel toalha. Urgências: fricção com álcool glicerinado	<input type="checkbox"/> Lavagem das mãos com clorexidina 2% ou PVPI degermante antes de entrar na unidade e após friccionar com álcool glicerinado. Secagem com papel toalha.
Cuidados gerais com a pele	<input type="checkbox"/> Inspeccionar sítios de entrada, diariamente: mucosas, períneo, acesso vascular.		<input type="checkbox"/> Inspeccionar sítios de entrada, diariamente: mucosas, períneo, acesso vascular. <input type="checkbox"/> Aplicar a escala de avaliação de grau de risco de úlcera de pressão	<input type="checkbox"/> Inspeccionar sítios de entrada, diariamente: mucosas, períneo, acesso vascular.
Cuidados com a cavidade oral	<input type="checkbox"/> Clorexidina 0,12%, 2 vezes/dia, em paciente sem lesão <input type="checkbox"/> Oferecer escova macia com pasta dental, após as refeições			
Cuidados com alimentos	<input type="checkbox"/> Dieta: fervidos e cozidos <input type="checkbox"/> Proibir entrada de alimentos trazidos por familiares <input type="checkbox"/> Água engarrafada ou filtrada e fervida, somente após laudo de liberação microbiológico. <input type="checkbox"/> Utensílios lavados em água quente.			
Barreiras Anti-infecciosas (máscaras, avental)	<input type="checkbox"/> Se as contagens de células forem $\leq 1000$ leu/500 neutrófilos/mm <sup>3</sup> , usar máscara ao entrar em contato com paciente. <input type="checkbox"/> TMO autólogo, alogênico e neutropênicos em geral: sem recomendação de uso de barreiras. Uso de máscara no paciente. <input type="checkbox"/> Proibida a entrada de profissionais/ visitantes com suspeita de infecções transmitidas por vias aéreas. Se for imperiosa a entrada, colocar máscara.	<input type="checkbox"/> TMO alogênico: usar máscara e avental ao entrar em contato com paciente. <input type="checkbox"/> TMO autólogo e neutropênicos em geral: sem recomendação de uso de barreiras. <input type="checkbox"/> Desinfetar termômetro e outros materiais com álcool a 70%. <input type="checkbox"/> Proibida a entrada de profissionais/ visitantes com suspeita de infecções transmitidas por vias aéreas.	<input type="checkbox"/> TMO alogênico: usar máscara e avental ao entrar em contato com paciente. <input type="checkbox"/> TMO autólogo e neutropênicos em geral: sem recomendação de uso de barreiras. <input type="checkbox"/> Individualizar estetoscópio, termômetro e aparelho de pressão, desinfetando-os após o uso com álcool a 70%. <input type="checkbox"/> Proibida a entrada de profissionais/ visitantes com suspeita de infecções transmitidas por vias aéreas e herpes labial. Se for imperiosa a entrada, colocar máscara.	<input type="checkbox"/> TMO alogênico: usar máscara e avental ao entrar na Unidade. <input type="checkbox"/> Proibida a entrada de profissionais/ visitantes com suspeita de infecções transmitidas por vias aéreas
Separação Física	<input type="checkbox"/> Colocar, preferencialmente, nos Box: A, B e C. <input type="checkbox"/> TMO alogênico: reserva de leito na Unidade de TMO <input type="checkbox"/> Agilizar a internação <input type="checkbox"/> Manter porta do consultório fechado	<input type="checkbox"/> TMO alogênico: quartos de isolamento ( 554,556,754,756, 854, 856) quando $\leq 1000$ leu/500 neutrófilos/mm <sup>3</sup> . <input type="checkbox"/> TMO autólogo e neutropênicos em geral: compartilhar quartos com pacientes sem doença infecciosa, preferencialmente na Ala Sul.	<input type="checkbox"/> CTI: Box: A, B, 19, 20 e 21, preferencialmente. UTIP: Box: B ou C.	<input type="checkbox"/> Internar em um dos leitos da unidade, com instalações sanitárias próprias.
Visitantes	<input type="checkbox"/> Limitar o número de visitas <input type="checkbox"/> Orientar cuidados de lavagem de mãos antes/após contato com paciente	<input type="checkbox"/> Limitar o número de visitas <input type="checkbox"/> Orientar cuidados de lavagem de mãos antes/após contato com paciente	<input type="checkbox"/> Limitar o número de visitas <input type="checkbox"/> Orientar cuidados de lavagem de mãos antes/após contato com paciente	<input type="checkbox"/> Limitar o número de visitas <input type="checkbox"/> Orientar cuidados: lavagem de mãos antes/após contato com paciente, uso de avental, retirada de jóias e prestação de assistência.
Sistema de Ventilação	<input type="checkbox"/> Manter porta do quarto fechada. <input type="checkbox"/> Não usar ventiladores <input type="checkbox"/> Durante realização de reformas/obras em unidades vizinhas, fechar janelas. Consultar recomendações da CCIH sobre o assunto	<input type="checkbox"/> Manter porta do quarto fechada <input type="checkbox"/> Não usar ventiladores	<input type="checkbox"/> Manter porta do Box fechada <input type="checkbox"/> Não usar ventiladores	<input type="checkbox"/> Sistema de ventilação com filtro HEPA, que realiza 12 trocas de ar/troca
Culturas de Vigilância	<input type="checkbox"/> Somente estão indicadas na suspeita ou evidência de surto relacionado e em situações de realização de obras/construções.			

### FATORES MODIFICADORES DA TERAPÊUTICA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA

- a) Diarréia: Evitar tratamento oral. Ampliar cobertura para germes gram-negativos utilizando aminoglicosídeo.
- b) Diarréia relacionada a mucosite grave ou presença de dor perianal: Adicionar amicacina e metronidazol.
- c) Suspeita de porta de entrada cutânea ou cateter com sinais de infecção: Adicionar vancomicina (ver quadro específico de indicações de uso da vancomicina) até ter resultado das culturas e reavaliação clínica.
- e) Hipotensão: Adicionar vancomicina e amicacina até obter o resultado das culturas.
- f) Sintomas neurológicos: se possível realizar tomografia de crânio, punção lombar e utilizar cefepima e ampicilina em doses máximas.
- g) Foco na cavidade oral: associar clindamicina (não é necessário no caso de esquemas com amoxicilina-clavulanato ou ampicilina-sulbactam).

### MODIFICAÇÕES EMPÍRICAS NO USO DE ANTIMICROBIANOS

As modificações na terapêutica antimicrobiana empírica são dependentes do julgamento clínico, resultados de exames culturais, nível de neutropenia e previsão de duração da mesma.  
Sempre que possível, os antimicrobianos devem ser ajustados para os germes mais comumente associados às infecções e o perfil de sensibilidade no HCPA. Consulte o perfil de sensibilidade no AGH.

#### Primeira modificação empírica

- Após 5 dias de esquema inicial nos pacientes de baixo risco estáveis sem fatores modificadores;
- Após 72 horas nos pacientes de alto risco estáveis sem fatores modificadores;
- Após 48 horas em pacientes com piora clínica, dependendo do esquema inicial.

#### Possibilidades de modificação empírica

- Nos pacientes que iniciaram tratamento oral, substituir via de administração para parenteral com ampicilina/sulbactam mais gentamicina ou ciprofloxacina, OU substituir por cefepima;
- Nos pacientes que iniciaram com cefepima com ou sem aminoglicosídeo: acrescentar vancomicina;
- Nos pacientes que iniciaram já com vancomicina: acrescentar anfotericina B se já estiver com pelo menos cinco dias de uso de antibióticos de amplo espectro ou, alternativamente, ampliar a cobertura para gram-negativos. Isso pode ser feito adicionando amicacina. Se essa já vinha sendo administrada, substituir cefepima por piperacilina-tazobactam

#### Segunda modificação empírica

- Acrescentar vancomicina (ver quadro específico de indicações de uso da vancomicina);
- Acrescentar Anfotericina B
- Considerar ampliar cobertura para germes gram-negativos

#### Terceira modificação empírica

- Substituir as drogas para germes gram-negativos por um carbapenêmico: Imipenem e Meropenem em pacientes estáveis sem foco, foco gastrointestinal ou urinário, ou foco pulmonar leve. Imipenem 1 g cada 6 horas ou meropenem 1 g cada 8 horas para foco pulmonar grave ou hipotensão que necessite suporte farmacológico;

#### Quarta modificação empírica

- Considerar os germes gram-negativos resistentes a carbapenêmicos mais frequentes no HCPA: *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Para *P. aeruginosa* a droga de escolha é ceftazidima em dose alta (6 g/dia para adultos, 200 mg/kg/dia em crianças). Para *S. maltophilia* pode-se usar cotrimoxazol ou ticarcilina/clavulanato.

### USO DA VANCOMICINA:

O uso empírico da vancomicina deve ser suspenso se:

- a) Culturas negativas e ausência de melhora da curva térmica cinco dias após o início da droga;
- b) Em pacientes com culturas positivas para estafilococos sensíveis à oxacilina, que é mais ativa do que a vancomicina contra esses patógenos, associada ou não a gentamicina ou amicacina (dependendo do antibiograma);
- c) Após 10 a 14 dias no paciente estável, sem foco identificado.

<b>Doses de Antimicrobianos</b>		
	<b>Crianças</b>	<b>Adultos</b>
Amicacina	10-20mg/kg/dia	15mg/kg/dia
Ampicilina	100mg/kg/dia	1 a 2 gIV 6/6h
Anfotericina B	0,5-1mg/kg/dia	0,5-1mg/kg/dia
Cefepima	150 mg/kg/dia	4-6 g/dia 12/12h
Gentamicina	5-7,5mg/kg/dia	7,5 mg/kg/peso/dia
Imipenem	60-100mg/kg/dia 6/6 h	0,5 a 1g 6/6h*
Meropenem	60-120mg/kg/dia 8/8 h em crianças, não ultrapassando a dose de adultos	1g 8/8h; até 2g 8/8h**
Piperacilina/tazobactam	300 mg/kg/dia do componente piperacilina, de 6/6h	4,5 g a cada 6-8 horas
Vancomicina	40-60 mg/kg/dia 6/6h	

\* Doses máximas devem ser utilizadas em pacientes obesos e no caso de infecções graves por *Pseudomonas aeruginosa*.

\*\* Doses máximas devem ser utilizadas em pacientes de altíssimo risco e em infecções do SNC.

Este protocolo foi elaborado para ser útil como referência médica. Não tem o objetivo de ser utilizado como uma ferramenta diagnóstica ou terapêutica isoladamente e não deve substituir ou sobrepujar o julgamento ou diagnóstico clínico individual. A responsabilidade das decisões em relação ao manejo de cada paciente é do médico assistente.



## Anexo II Distribuição das doenças

## ANEXO II – DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS DE BASE CONFORME O GRUPO

Doenças de base	Expostos	Controles	Total (n=383)
	(n=190) n (%)	(n=193) n (%)	
<b>Mieloma múltiplo</b>	30 (15,8)	17 (8,8)	47 (12,3)
<b>Leucemias</b>			
Linfocítica Aguda	10 (5,3)	14 (7,3)	24 (6,3)
Mielóide Aguda	62 (32,6)	47 (24,4)	109 (28,5)
Mielóide Crônica	11 (5,8)	18 (9,3)	29 (7,6)
Pró-mielocítica Aguda	4 (2,1)	0 (0,0)	4 (1,0)
Leucemia de células T	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (0,5)
Tricoleucemia	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (0,5)
Linfocítica Crônica	2 (1,1)	3 (1,6)	5 (1,3)
Não especificada	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leucemia de células pilosas	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
Linfoblástica Aguda	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Síndrome mielodisplásica	4 (2,1)	3 (1,5)	7 (1,8)
<b>Linfomas</b>			
Não-Hodking	28 (14,7)	34 (17,6)	62 (16,2)
Doença de Hodking	9 (4,7)	4 (2,1)	13 (3,4)
Linfoma de célula de tecido periférico	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Linfoma do manto	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
Linfocítico	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
<b>Outras doenças hematológicas</b>			
Anemia falciforme não especificada	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aplasia medular	4 (2,1)	8 (4,1)	12 (3,1)

Agranulocitose	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Mielofibrose primária	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
	<b>Expostos</b>	<b>Controles</b>	
<b>Doenças de base</b>	<b>(n=190)</b>	<b>(n=193)</b>	<b>Total</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>(n=383)</b>
<b>Outras neoplasias</b>			
Laringe	2 (1,1)	3 (1,5)	5 (1,3)
Germinativa	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Mama	6 (3,2)	12 (6,2)	18 (4,7)
Tumor epidermóide intrabdominal	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
TGI*	3 (1,6)	7 (3,6)	10 (2,7)
Boca	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
Pulmão	4 (2,1)	1 (0,5)	5 (1,3)
Bexiga	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
Ovário	3 (1,6)	2 (1,0)	5 (1,3)
Melanoma	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
Sarcoma de partes moles	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (0,5)
Testículo	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
<b>Outras doenças</b>			
Malária	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Doença vascular periférica	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
Polimiosite	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (0,5)
Síndrome de Crust	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)
Transplante de rim	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (0,5)