



Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente  
Área de Oncologia

**ADESÃO ÀS RECOMENDAÇÕES DO PROTOCOLO DE  
NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS  
PORTADORES DE LEUCEMIA, EM UM CENTRO DE  
REFERÊNCIA ONCOLÓGICO DO MUNICÍPIO DE SÃO  
PAULO**

**JESSICA TALITA MARIANA WICTHOFF RANIERO**

Dissertação apresentada à Fundação  
Antônio Prudente para obtenção do Título de  
Mestre em Ciências

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dra Marjorie Vieira Batista

São Paulo

2023

## FICHA CATALOGRÁFICA

**Raniero, Jessica Talita Mariana Wicthoff .**

**ADESÃO ÀS RECOMENDAÇÕES DO PROTOCOLO DE NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE LEUCEMIA, EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICO DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO. / Jessica Talita Mariana Wicthoff Raniero. São Paulo, 2023.**

**74f.**

**Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.**

**Orientador: Marjorie Vieira Batista.**

**1. Neutropenia, 2. Leucemia, 3. Pediatria**

**CDU 616**

**Nome: Jessica Talita Mariana Wicthoff Raniero**

**Título: ADESÃO ÀS RECOMENDAÇÕES DO PROTOCOLO DE NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE LEUCEMIA, EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICO DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO**

**Aprovado em: 31 / 10 /2023**

**Banca Examinadora**

**Orientadora:** Marjorie Vieira Batista

**Instituição:** Fundação Antônio Prudente

**Membro da banca:** Camila da Silva Bicalho

**Instituição:** Hospital Nove de Julho

**Membro da banca:** Fabianne Altruda de Moraes Costa Carlesse

**Instituição:** Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer - GRAACC

**Membro da banca:** Luis Henrique Toshihiro Sakamoto

**Instituição:** Rede D'Or

*a vida é sobre mudanças.  
às vezes, de endereço,  
outras, de aparência e, na maioria das vezes,  
de atitudes  
autor desconhecido*

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a todos  
os pacientes pediátricos oncológicos  
e seus familiares, pois sem eles,  
esta pesquisa não teria sentido ou valor.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade, por me dar coragem, por me permitir e por colocar pessoas maravilhosas no meu caminho e por sempre estar ao meu lado em todos os momentos da minha caminhada.

Agradeço imensamente aos meus pais e ao meu irmão que incondicionalmente estiveram ao meu lado desde o início até a finalização desta etapa, tão importante e tão sonhada, me apoiando e me direcionando de forma tão presente e carinhosa ao longo de todos os anos da minha vida.

Agradeço especialmente a Profa. Marjorie Vieira Batista, uma professora e pesquisadora excepcional, que ama verdadeiramente e se entrega em cada detalhe e com certeza faz a diferença por onde passa. Obrigada por me receber como aluna, como colega de trabalho, pelos ensinamentos, reuniões, conversas informais, por ter cuidado de mim com tanta dedicação e carinho e por ter me conduzido de forma linda e acolhedora em todos os momentos. Foi imprescindível o seu apoio, incentivo e confiança para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço e não tenho como expressar o quão grata estou por todo o apoio, carinho e amizade recebidos pelos meus queridos e maravilhosos amigos, Tássia Carolina José e Silva e seu marido Tiago Fernandes Tavares.

Agradeço imensamente a minha amiga Keisy Lima Rizzetto, por me acompanhar desde a graduação e por permanecer ao meu lado ao longo desses anos, mesmo eu distante, nunca deixou de acreditar na minha capacidade e na nossa amizade.

Agradeço aos meus primos Cláudia Hiedemann de Santana e Ricardo Rogério de Santana, mais que familiares, foram amigos, incentivadores de um sonho que por muitos anos pareceu

distante, mas que em todos os momentos de dúvida, se mostraram presentes e acolhedores, tão longe e tão perto de mim. Obrigada por fazerem parte deste sonho.

Agradeço especialmente a uma família, que em meio a dor, sorrisos e medo, me acolheu, me abraçou e me permitiu mais que um cuidado, me permitiu participar, me ofereceu carinho, me abraçou, me ajudou inúmeras vezes, simplesmente por estarem presentes, mesmo muitas vezes estando longe fisicamente. Minha eterna gratidão ao meu querido João Gabriel Paciléo Zanardo e seus pais e amigos Simone Paciléo Zanardo e Eduardo José Zanardo.

Agradeço a equipe da Pediatria do A.C. Camargo Cancer Center, e em especial às minhas queridas amigas Bianca Lima Golin, Lidia Keiko Hirai e Poline Spitti Rocha, não só pelos conhecimentos e plantões, mas por todo apoio, acolhimento e companheirismo diário, sem vocês, este trabalho não seria possível.

Agradeço a equipe de estatísticos e Data manager do A.C. Camargo Cancer Center, por toda a dedicação, reuniões e ensinamentos para a construção desta pesquisa.

Agradeço aos meus colegas de trabalho, que muitas vezes sorriram comigo, me abraçaram em meio as lágrimas, que acreditaram no meu potencial e permaneceram ao meu lado mesmo nos momentos de muito estresse e ansiedade. A cada um, uma contribuição diferente, mais que foram imprescindíveis em todo o tempo, Andreia Cincinato de Carvalho, Angela Cristina da Silva, Cláudia Regina Vieira de Souza, Deise Fernanda de Oliveira Melo Menezes, Dieicla Dias de Souza, Elaine Cristina Breves, Fabiana Quinto de Souza, Ione Catarina de Alencar, Jandira Albuquerque Cardozo, Marcelle Aparecida dos Anjos Ferreira, Márcio Prado Viana, Maria José Clemente Duarte, Marleide Miranda da Silva, Milena Freitas Rodrigues, Nilva Ferreira Santana, Paulo Henrique da Cruz e Vania Garcia da Silva.

## RESUMO

Raniero Jessica Talita Mariana Wicthoff, Batista Marjorie Vieira. Adesão às recomendações do protocolo de neutropenia febril em pacientes pediátricos portadores de leucemia, em um centro de referência oncológico do município de São Paulo. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

**INTRODUÇÃO:** Pacientes com leucemia aguda estão suscetíveis a quadros de neutropenia febril (NF) após tratamento quimioterápico, com consequente impacto na sobrevida.

**OBJETIVO:** Estabelecer as taxas atuais da terapia antimicrobiana empírica inapropriada (TAEI) durante os episódios de NF e os fatores de risco associados ao óbito. **MATERIAL E**

**MÉTODOS:** Estudo do tipo coorte, retrospectivo, descritivo, com dados obtidos de prontuário eletrônico de sujeitos menores de 18 anos, com diagnóstico de leucemia aguda e NF, em vigência de quimioterapia em um Cancer Center brasileiro, no período de 2010 a 2020.

**RESULTADOS:** Foram 329 episódios de NF em 84 pacientes. A taxa global da TAEI foi de 130 (40%), justificados em três momentos de avaliação. A principal razão para a TAEI foi no 2º momento, de 24-72 horas com as culturas positivas em que o antibiótico (ATB) não foi adequado em 10 (11%), o ATB não foi removido nas culturas negativas em 39 (78%) e não foi removido em 83 (62%), a respeito das culturas negativas, na hora 96, com febre, o antifúngico não foi associado à terapia antimicrobiana em 39 (78%). Infecções microbiologicamente documentadas, em corrente sanguínea ocorreram em 73 (22%) episódios de NF. Os principais fatores de risco associados à mortalidade foram leucemia mieloide aguda, idade superior a 13 anos e infecção de corrente sanguínea. **CONCLUSÃO:** Embora a TAEI não tenha sido associada a mortalidade neste estudo, as consequências da TAEI podem ter impactos deletérios imediatos e a longo prazo, como aumento da duração da hospitalização, custos elevados, emergência de bactérias multi-droga resistente e disbiose intestinal, este com potencial impacto na doença de base. **PALAVRAS-CHAVE:** 1. Neutropenia. 2. Leucemia. 3. Pediatria.



## ABSTRACT

Raniero Jessica Talita Mariana Wichhoff, Batista Marjorie Vieira. Adherence to the recommendations of the febrile neutropenia protocol in pediatric patients with leukemia, in an oncological reference center in the city of São Paulo. [Dissertation]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

**INTRODUCTION:** Patients with acute leukemia are susceptible to febrile neutropenia (FN) after chemotherapy treatment, with a consequent impact on survival. **PURPOSE:** To establish current rates of inappropriate empirical antimicrobial therapy (IEAT) during episodes of FN and risk factors associated with death. **MATERIAL AND METHODS:** Cohort, retrospective, descriptive study, with data obtained from electronic medical records of subjects under 18 yo, diagnosed with acute leukemia and FN, undergoing chemotherapy in a Brazilian Cancer Center, from 2010 to 2020. **RESULTS:** There were 329 FN episodes in 84 patients. The overall IEAT rate was 130 (40%), justified in three evaluation moments of FN protocol. The main reason for IEAT were at 24-72 hours with positive cultures the antibiotic was not adequate antibiotic in 10 (11%), with negative cultures in which the antibiotic was not de-escalated in 39 (78%) and not removed in 83 (62%), despite negative cultures, at 96 hours, with fever, whose antifungal was not associated with antimicrobial therapy 39 (78%). Bloodstream infection (BSI) were observed in 73 (22%). The main risk factors associated with mortality was acute myeloid leukemia, > 13 years old and microbiologically documented bloodstream infection. **CONCLUSION:** Although IEAT was not associated with a mortality rate in this study, its consequences can have immediate and long-term deleterious impacts, such as increased length of hospital stay, high costs, the emergence of multidrug-resistant bacteria, and intestinal dysbiosis, which has a potential impact on the underlying disease. **KEY WORDS:** 1. Neutropenia. 2. Leukemia. 3. Pediatrics.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma de classificação da TAEI no protocolo de NF .....	9
<b>Figura 2</b> Fluxograma da casuística do presente estudo.....	13
<b>Figura 3</b> Taxa de TAEI e TAEA dos microorganismos isolados de acordo com o perfil de resistência e sensibilidade.....	18
<b>Figura 4</b> Distribuição das TAEI e TAEA de acordo com os três momentos de avaliação e da avaliação global nos episódios de NF.....	19
<b>Figura 5</b> Distribuição dos motivos pelos quais a terapia empírica foi classificada como TAEI e TAEA de acordo com os três momentos de avaliação nos episódios de NF.....	20

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características demográficas e clínicas dos 84 pacientes do estudo.....	14
<b>Tabela 2</b>	Características demográficas e clínicas dos 329 episódios de NF.....	15
<b>Tabela 3</b>	Agentes etiológicos isolados (n87) na corrente sanguínea nos episódios de NF (n329) .....	17
<b>Tabela 4</b>	Fatores de risco para óbito nos 84 pacientes com NF.....	21

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATB	Antibiótico
API	Aspergilose pulmonar invasiva
BGN	Bacilo gram-negativo
cel	Célula
CGP	Cocos gram-positivo
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
ESBL	$\beta$ -lactamases de espectro estendido
FOI	Febre de origem indefinida
G-CSF	Fator estimulante de colônia de granulócitos
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Intervalo de confiança
ICS	Infecção de corrente sanguínea
IFI	Infecção fúngica invasiva
IRAS	Infecção relacionada à assistência à saúde
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
MDR	Multi-droga resistente
NF	Neutropenia febril

PCR	Proteína C reativa
RR	Risco relativo
TAEA	Terapia antimicrobiana empírica apropriada
TAEI	Terapia antimicrobiana empírica inapropriada
UTI	Unidade de terapia intensiva

## LISTA DE SIGLAS

NICE	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (do inglês United Kingdom National Institute for Excellence in health care)
PICNICC	Australiano Prevendo Complicações de Infecções em Crianças com Câncer (do inglês Australian Predicting Infections Complications in Children with Cancer)
REDCap	Research Electronic Data Capture

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Justificativa.....	5
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
2.1 Objetivo geral.....	6
2.2 Objetivos específicos.....	6
<b>3 MÉTODO.....</b>	<b>7</b>
3.1 Desenho do estudo.....	7
3.1.1 Local do estudo.....	7
3.1.2 Casuística do estudo.....	7
3.1.3 Critérios de inclusão.....	8
3.1.4 Critérios de exclusão.....	8
3.2 Variáveis de interesse.....	8
3.3 Definições de interesse.....	9
3.3.1 Febre.....	9
3.3.2 Neutropenia.....	9
3.3.3 Episódio de NF.....	10
3.3.4 Agente etiológico MDR.....	10
3.3.5 Identificação da adesão ao protocolo de NF dividido em três momentos de avaliação .....	10
3.3.5.1 1º Momento.....	10
3.3.5.2 2º Momento.....	10
3.3.5.3 3º Momento.....	10
3.3.6 Definição dos grupos.....	11

3.3.6.1 TAEA.....	11
3.3.6.2 TAEI global.....	11
3.4 Análises estatísticas.....	11
3.4.1 Armazenamento dos dados.....	11
3.4.2 Análise dos dados.....	11
3.5 Aspectos éticos.....	12
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>13</b>
4.1 Resultados.....	13
4.2 Discussão.....	21
<b>5 CONCLUSÕES.....</b>	<b>28</b>
5.1 Limitações.....	28
<b>6 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>29</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>36</b>
Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética.....	36
Anexo 2 Trabalho apresentado na modalidade e-poster no International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Ottawa, Canadá, outubro 11-14, 2023.....	38
Anexo 3 Artigo científico submetido ao Journal of Infection and Chemotherapy.....	39



## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte na pediatria em todo o mundo <sup>1</sup>, e são as leucemias agudas responsáveis pelo principal diagnóstico dessa faixa etária <sup>1,2</sup>.

As leucemias surgem devido à alteração nas células do sistema hematopoiético <sup>1</sup> e podem atingir ambos os gêneros <sup>2</sup>. São divididas em leucemia linfóide e mieloide, podendo ser aguda ou crônica <sup>3</sup>. Ambas correspondem de 25% a 35% das neoplasias malignas pediátricas em menores de 19 anos <sup>1,3-5</sup>.

Pacientes pediátricos submetidos ao tratamento oncológico são mais suscetíveis a infecções, devido internações frequentes, imunossupressão causada pelos medicamentos, colonização por bactérias multi-droga resistentes (MDR) e dispositivos como cateteres venosos que comprometem as barreiras naturais de defesa do organismo <sup>2</sup>. A doença de base mais comum associada à neutropenia febril (NF) são as leucemias agudas <sup>2,6</sup>.

No entanto, mesmo com os avanços tecnológicos e terapêuticos, que propiciam o aumento da sobrevida, fisiologicamente as crianças apresentam fragilidade imunológica ao longo das etapas do desenvolvimento do organismo que, somado as quimioterapias torna mais suscetíveis às infecções <sup>3,7</sup>.

Ambos, adultos e crianças, podem apresentar nível baixo de neutrófilos na corrente sanguínea, durante o tratamento quimioterápico, e conseqüentemente estarem suscetíveis às infecções em algum momento do tratamento quimioterápico <sup>7-9</sup>.

A fim de evitar tal queda, a utilização de fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) como medida profilática para a manutenção e recuperação da imunidade e para continuidade do esquema quimioterápico, é utilizada após as primeiras 24 horas da infusão da terapia antineoplásica ou para pacientes que já apresentaram neutropenia previamente <sup>10,11</sup>.

A presença da imunossupressão decorrida pela doença de base e pelo tratamento quimioterápico, com conseqüentes quebras de barreiras protetoras como mucosite e cateteres, associada à contínua exposição dos agentes infecciosos são definitivamente os pilares para ocorrência de infecção, uma das principais complicações das neoplasias hematológicas <sup>3,8,12,13</sup>.

As infecções que podem ocorrer são divididas em comunitária e àquelas relacionada à assistência à saúde (IRAS), focaremos aqui na segunda, que podem acometer os pacientes após as 48h de hospitalização <sup>14</sup>, culminando em aumento do tempo de hospitalização, atraso no tratamento oncológico, aumento do custo da assistência, emergência de microrganismos MDR,

principalmente causada por bacilo gram-negativo (BGN) <sup>2</sup>, com consequente elevada taxa de mortalidade <sup>15,16,17</sup>.

Em relação aos agentes infecciosos, desde a década de 1970, foram empregados antibióticos (ATB) empírico, e ao longo do curso das IRAS a predominância se alternou entre cocos gram-positivo (CGP) e BGN <sup>17,18</sup>. Estudos mostram associação de BGN em pacientes com maior risco para infecção de corrente sanguínea (ICS), com perfis de sensibilidade variáveis (bactérias sensíveis e MDR) <sup>19</sup>; presença de CGP em episódios NF com bacteremia <sup>17</sup>, e maior risco para infecções fúngicas invasivas (IFI) em pacientes com NF prolongada <sup>6,20,21</sup>.

Atualmente não há um score de gravidade de NF pediátrica, mas há diversos modelos de estratificação de risco na literatura, como o estudo Australiano Prevendo Complicações de Infecções em Crianças com Câncer (Australian Predicting Infections Complications in Children with Cancer – PICNICC), um modelo de estratificação de risco que prevê as infecções microbiologicamente documentadas <sup>13</sup> ou o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (United Kingdom National Institute for Excellence in health care – NICE) que considera episódio de NF quando há um pico febril associado à contagem de neutrófilos  $< 500 \text{ cell/mm}^3$  e NF prolongada quando há febre persistente por mais de cinco dias, sendo esse quadro de risco para aspergilose pulmonar invasiva (API) <sup>6</sup>. Além desses citados, há protocolos internacionais que podem ainda nortear a equipe assistencial durante o manejo da NF e seu melhor desfecho <sup>22-25</sup>.

Desta maneira, para avaliação de um paciente com NF uma triagem inicial deve ser realizada <sup>16,19</sup>, com exame físico e aferição dos sinais vitais imediatamente após a entrada do paciente no setor e/ou na suspeita de NF no paciente já hospitalizado <sup>15,26</sup>, bem como a coleta de exames laboratoriais, como hemograma completo, identificação da proteína C reativa (PCR) <sup>8,27,28</sup> e principalmente a realização da coleta de hemoculturas periférica e de cateter central de todas as vias, se presente <sup>23</sup>. Adicionalmente, não tão frequente uroanálise, exame de imagem do tórax e outros sítios que tenham sido identificados como suspeitos durante a avaliação clínica <sup>15,23,29</sup>.

Em seguida, identificar no histórico clínico se o paciente é portador de doença hematológica, fase do tratamento oncológico em que a criança ou adolescente se encontra, risco de exposição às infecções comuns da infância e a resposta do organismo no decorrer do tratamento <sup>30,31</sup>, além de estratificar a NF em risco baixo, médio ou alto, de acordo com o número de neutrófilos <sup>15,23,32</sup>.

Todavia, a neutropenia limita a resposta imune natural do corpo à inflamação e obscurece os sinais e sintomas tradicionais de infecção, o que significa que a febre pode ser um

dos únicos sinais iniciais de sepse<sup>33</sup>, tornando-se necessário nos serviços de saúde que realizam atendimento a este público, a administração da terapia antimicrobiana empírica, precoce<sup>34</sup>, em até 60 minutos após triagem inicial da suspeita da NF<sup>35-37</sup>, mesmo sem um sítio ou agente infeccioso conhecido<sup>15</sup>.

Estudos recentes mostram que este início imediato da terapia empírica com febre de origem indefinida (FOI) é eficaz e na maioria das vezes assertiva, tanto para pacientes pediátricos<sup>38</sup> como para pacientes adultos<sup>39</sup>. Quando o sítio é identificado, é predominantemente do sistema circulatório<sup>39</sup>, seguido do sistema respiratório<sup>40</sup>.

Amplamente discutido na literatura, a questão do antifúngico também empírico, antes mesmo da confirmação da IFI, é indicada, pois é crescente o número dessas infecções em centros oncológicos adultos e pediátricos<sup>24,41</sup>, que apresentam NF prolongada com resultado de culturas negativas e permanecem febril após 96 horas da terapia antimicrobiana empírica<sup>6,20,24</sup>.

Adicionalmente, a IFI está diretamente relacionada à duração da NF e à leucemia mieloide aguda (LMA). A principal infecção pulmonar é a API, que pode atingir cerca de 5-10% dos pacientes que apresentam risco para IFI<sup>41</sup> e estão relacionadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade<sup>42</sup>. O consenso brasileiro para tratamento de infecções fúngicas em pacientes pediátricos com câncer, de 2019, sugere a realização da dosagem de biomarcadores, como galactomananas para a detecção precoce de IFI<sup>24</sup>, no entanto, portadores de LMA que são submetidos à profilaxia antifúngica, apresentam diminuição do desempenho do ensaio de galactomanana<sup>20</sup>, por este motivo a realização do exame duas vezes por semana deve ser empregado com cautela. O consenso brasileiro também sugere a realização da tomografia computadorizada para pacientes acima de 5 anos com alto risco para IFI, pois pacientes menores apresentam imagens inespecífica<sup>24</sup>.

A abordagem específica para o manejo da neutropenia vem resultando positivamente no tratamento das infecções<sup>37</sup>. A aplicação de um protocolo de NF voltado para a pediatria em ação conjunta de pediatras oncologistas e infectologistas possibilitam uma melhor abordagem na continuidade do tratamento oncológico e conseqüentemente resultam em menores disfunções orgânicas ao paciente<sup>33,43</sup>.

Para que a adesão ao protocolo de NF seja eficaz, alguns critérios devem ser seguidos<sup>23</sup>, são eles: a administração de ATB em tempo inferior a 60 minutos após suspeita<sup>37,44</sup>, a administração de ATB para cobertura de BGN e CGP (indicado quando há infecção de pele e partes moles, instabilidade hemodinâmica) inicialmente, na reavaliação dos ATB após 24-72 horas do seu início frente os resultados de culturas; se a cultura for negativa e não apresentar

infecção de pele e/ou recuperação de CGP em hemocultura, a cobertura para CGP deverá ser removida, também deverá ser removida a cobertura para BGN se o paciente apresentar aumento dos neutrófilos e estar afebril por um tempo superior a 24 horas <sup>23</sup>; já para as culturas positivas, o ATB administrado inicialmente poderá ser mantido ou ajustado de acordo com o perfil de sensibilidade do agente etiológico isolado <sup>23</sup>. Ademais, se o paciente não apresentar recuperação de neutrófilos, permanecer febril após 96 horas do início do tratamento para NF sem agente etiológico recuperado, a terapia empírica com antifúngico deverá ser associada de acordo com a abordagem com ou sem reavaliação de tomografia computadorizada e biomarcadores como galactomanana <sup>23</sup>. Em qualquer um desses momentos descritos acima, a não reavaliação do tratamento poderá levar a uma terapia antimicrobiana empírica inapropriada (TAEI) <sup>23,45,46</sup>.

TAEI aumenta a mortalidade e a morbidade na sepse podendo chegar a 40% no choque séptico <sup>34</sup>. Por esta razão, é de extrema importância a atenção cautelosa para com os pacientes com suspeita de NF, bem como a reavaliação da terapia de escolha após 72 horas ou assim que o foco infeccioso for identificado <sup>23</sup>.

Para tanto, a literatura nos mostra como fatores de risco para óbito em pacientes com NF, a idade, diagnóstico de leucemia aguda <sup>26</sup>, presença de comorbidades <sup>40</sup>, presença de infecção microbiológica documentada <sup>26</sup>, choque séptico, TAEI <sup>26,34</sup>, o perfil de sensibilidade dos agentes etiológicos em ICS <sup>19</sup> e toxicidade pelo tratamento quimioterápico <sup>6</sup>. O manejo clínico e medicamentoso apropriado desde o início da abordagem da NF é fundamental para o sucesso do tratamento <sup>16,47</sup>.

Adicionalmente, estudos recentes têm mostrado dados consistentes de que a retirada do ATB após resultados de culturas negativas e recuperação de neutrófilos com o paciente afebril por mais de 24 horas é seguro e eficaz <sup>15,32,48</sup>. A TAEI pode ser atribuída ao excesso de ATB e pode levar à disbiose <sup>5,49,50</sup> ou infecções por MDR <sup>51</sup>, culminando em tempo prolongado de hospitalização e aumento da carga econômica ao serviço de saúde <sup>16,35,52</sup>. A implementação de um programa antimicrobiano pediátrico <sup>53,54</sup> como método de monitorização das culturas e reavaliação de todos os momentos durante a NF com foco na adequação dos ATB de acordo com as culturas <sup>5,55</sup>, especialmente na redução da vancomicina <sup>55-58</sup> e dos carbapenêmicos <sup>53,55-57,59</sup> pode ser a alternativa para aumentos das taxas da terapia antimicrobiana empírica apropriada (TAEA) <sup>53,54,56</sup>.

## 1.1 Justificativa

Diante da escassez de estudos avaliando o emprego da terapia antimicrobiana no cenário da NF em pediatria, o presente estudo propôs-se, baseado no protocolo de NF internacional de 2017 <sup>23</sup>, a identificar a frequência da TAEI, bem como suas principais razões identificadas ao longo dos momentos de reavaliação do protocolo de NF. Ademais, também avaliamos na nossa casuística, os principais fatores de risco associado ao óbito.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Estabelecer a taxa global da TAEI durante os episódios de NF de acordo com o protocolo internacional de 2017 <sup>23</sup>, em pacientes menores de 18 anos com diagnóstico de leucemia aguda no A.C. Camargo Cancer Center no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020.

### **2.2 Objetivos específicos**

**2.2.1** Determinar as taxas da TAEI em cada um dos três momentos de avaliação do protocolo de NF, Figura 1;

**2.2.2** Identificar os principais motivos para TAEI;

**2.2.3** Determinar os fatores de risco associados ao óbito nos pacientes com NF.

## 3 MÉTODO

### 3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo do tipo coorte, retrospectivo e descritivo, realizado no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020. Os dados clínicos foram obtidos a partir do prontuário eletrônico e os dados de laboratório foram obtidos a partir das plataformas do Laboratório Delboni de janeiro de 2010 a janeiro de 2018 e da plataforma do Laboratório Fleury Medicina e Saúde para visualização dos valores de fevereiro de 2018 em diante. Todos os dados foram inseridos em plataforma online específica Research Electronic Data Capture (REDCap).

#### 3.1.1 Local do estudo

A Fundação Antônio Prudente, compreende um complexo serviço de saúde, que vem crescendo desde a sua inauguração em 1953, expandindo-se para o atendimento assistencial na área da pediatria oncológica em 1964. Recebeu a acreditação de qualidade Qmentum Internacional denominado A.C. Camargo Cancer Center em 2015. Este serviço é composto por oito unidades de saúde hospitalar e ambulatorial, sendo 447 leitos. Voltados à pediatria e ao atendimento de emergência oncológica, local do estudo, conta com 4 leitos de emergência, 14 leitos de unidade de internação e 6 leitos de terapia intensiva, concentrados em uma unidade, cujo atendimento multidisciplinar conta com o apoio das atividades da Escola Hospitalar especializada Schwester Heine desde 1987.

#### 3.1.2 Casuística do estudo

Foram incluídos 84 pacientes pediátricos consecutivos que preencheram os critérios de inclusão, totalizando 329 episódios de NF assistido nos setores da emergência oncológica e nas unidades de internação pediátrica desta instituição, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020.

### 3.1.3 Critérios de inclusão

- Pacientes com episódios de NF com idade inferior a 18 anos, em tratamento para leucemia aguda, atendidos no hospital A.C. Camargo Cancer Center durante o período do estudo.

### 3.1.4 Critérios de exclusão

- Pacientes que se encontravam com diretrizes avançadas estabelecidas sem indicação de uso de antimicrobianos por intercorrências infecciosas;
- Tratamento quimioterápico em instituição externa;
- Atendimentos em duplicidade.

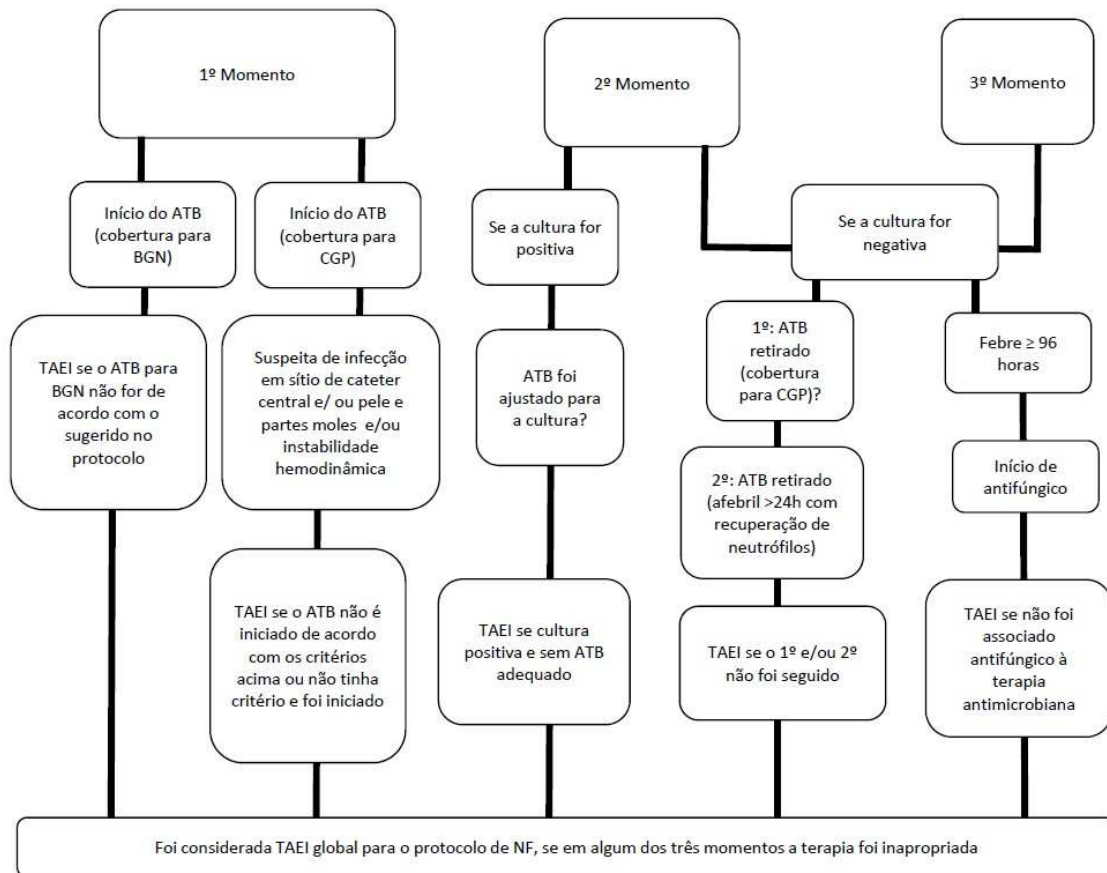
## 3.2 Variáveis de interesse

Idade, gênero, doença de base, comorbidades (hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes *mellitus* (DM), ATB com cobertura para BGN (ex. Cefepima ou Carbapenêmicos ou Piperaciclina-sódica), ATB com cobertura para CGP (ex. Vancomicina ou Linezolida ou Daptomicina) e antifúngico (ex. Ambisome, Voriconazol ou Micafungina). Presença de cateter central, período  $\leq 1$  hora para o início do ATB empírico, readmissão do paciente em até 72h, desfecho do tratamento (sucesso ou falha), data do último atendimento do paciente, desfecho clínico (vivo ou óbito). Data da última quimioterapia realizada, número de neutrófilos no momento da suspeita da NF, presença de choque séptico no início da NF, presença de toxicidade relacionada ao tratamento quimioterápico (mucosite), coleta de exames laboratoriais (hemocultura periférica e de cateter central, uroanálise, biomarcadores, PCR, coleta de painel viral) e realização de exame de imagem (radiografia de tórax, tomografia computadorizada), sítio de infecção, identificação do agente etiológico (CGP, BGN, anaeróbio e fungo), e perfil de sensibilidade.

Além dessas variáveis, dividimos os episódios de NF em três momentos de avaliação, como mostra a Figura 1, baseada no protocolo internacional de NF de 2017 <sup>23</sup> com a identificação detalhada do momento em que o uso do ATB foi utilizado de forma apropriada ou inapropriada.



**Figura 1.** Fluxograma de classificação da TAEI no protocolo de NF



**Fonte:** Autoria própria

**Legenda:** TAEI, terapia antimicrobiana empírica inadequada; NF, neutropenia febril; ATB, antibiótico; BGN, bacilo gram-negativo; CGP, cocos gram-positivo.

### 3.3 Definições de interesse

#### 3.3.1 Febre

Temperatura corpórea única  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , mantida por uma hora, verificada em região axilar com termômetro digital <sup>19,51,60</sup>.

#### 3.3.2 Neutropenia

É considerado neutropenia, a contagem total de neutrófilos  $1000 \text{ células/mm}^3$  com tendência a queda em  $< 48$  horas. A classificação para NF de risco baixo é quando os neutrófilos são  $< 1000 \text{ células/mm}^3$ , risco intermediário  $< 500 \text{ células/mm}^3$  e para risco alto, neutrófilos  $\leq$

100 células/mm<sup>3</sup> <sup>15,19,23</sup>, de acordo com a classificação de NF do Protocolo internacional de 2017 <sup>23</sup>.

### 3.3.3 Episódio de NF

Todo paciente em tratamento oncológico em vigência de tratamento quimioterápico, portador de leucemia linfóide aguda (LLA) e/ou LMA que apresentasse uma contagem total de neutrófilos < 1000 células/mm<sup>3</sup>, associado a um pico febril <sup>23</sup>.

### 3.3.4 Agente etiológico MDR

São considerados MDR os microorganismos identificados como resistentes a pelo menos um agente em três ou mais categorias antimicrobianas <sup>61</sup>.

### 3.3.5 Identificação da adesão ao protocolo de NF dividido em três momentos de avaliação

#### 3.3.5.1 1º Momento

Consideramos este momento, a administração do ATB empírico ~~na hora zero~~ sugerido pelo protocolo de NF de 2017 <sup>23</sup> o momento em que o profissional de enfermagem identificou o pico febril no setor de assistência pediátrica como a hora zero;

#### 3.3.5.2 2º Momento

Reavaliar o episódio de NF na hora 24-72 de acordo com o resultado das culturas; se a cultura for negativa e não apresentar motivo para permanecer com o ATB com cobertura para CGP (infecção de pele e/ou recuperação de CGP em hemocultura), o mesmo deverá ser removido. Adicionado a isso, se o paciente apresentar aumento dos neutrófilos, recuperação medular e estar afebril por um tempo superior a 24 horas, o ATB com cobertura para BGN deverá ser removido. Já para as culturas positivas, o ATB administrado inicialmente poderá ser mantido ou ajustado de acordo com o perfil de sensibilidade do agente etiológico recuperado nas culturas;

#### 3.3.5.3 3º Momento

Reavalia o episódio de NF mantida após 96 horas do início do tratamento antimicrobiano, de acordo com a recuperação de neutrófilos, após a realização da coleta e dos resultados de biomarcadores para IFI (galactomanana) e exame de imagem (tomografia computadorizada) se realizados de rotina no serviço.

### 3.3.6 Definição dos grupos

#### 3.3.6.1 TAEA

Foi considerada TAEA se os três momentos de avaliação seguiram os critérios do protocolo de NF de 2017 <sup>23</sup>.

#### 3.3.6.2 TAEI global

Foi considerada TAEI se um ou mais momento de reavaliação do protocolo de NF não foi seguido, conforme descrito na Figura 1.

### 3.4 Análises estatísticas

#### 3.4.1 Armazenamento de dados

Os dados inseridos foram digitados diretamente na Plataforma REDcap, previamente construída pelo Data manager da instituição e testada posteriormente com prontuários pela mestranda e sua orientadora. Após este momento, os dados foram digitados diretamente na plataforma uma única vez, sendo revisado pela equipe de estatística da instituição.

#### 3.4.2 Análise dos dados

A comparação entre as diferentes variáveis avaliadas (clínico e laboratorial) foi realizada pelo teste Qui-Quadrado para as variáveis qualitativas e para variáveis quantitativas: *teste t de student* para comparação de dois grupos e ANOVA para mais de dois grupos. Para dados não paramétricos, a comparação entre os grupos foi realizada pelo teste Mann-Whitney, após a análise da normalidade da distribuição das amostras. Para análise dos fatores de risco para óbito, foi utilizado o método de regressão logística simples e múltipla e o modelo mais adequado foi selecionado por stepwise. Valores menores que 0,2 no modelo simples foram considerados para o modelo múltiplo. As análises foram realizadas com o auxílio do Programa SPSS Software® versão 25.

### 3.5 Aspectos éticos

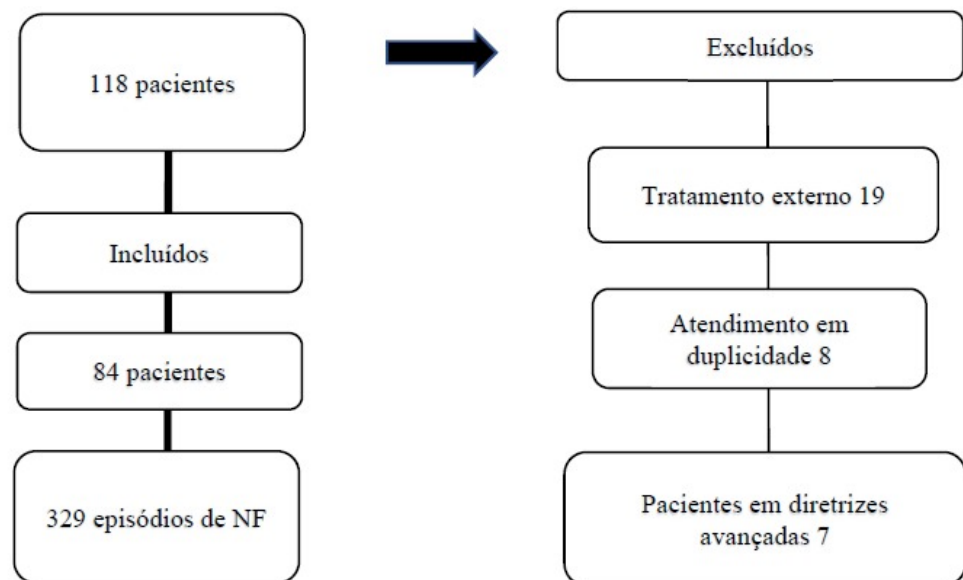
Os dados foram coletados após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP do A.C. Camargo Cancer Center, número 3031/21, com isenção do termo de livre consentimento, registrado na Plataforma Brasil, segundo a Resolução do Ministério da Saúde nº 466/12.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Resultados

No período de janeiro de 2010 a dezembro de 2020, identificamos 118 prontuários de sujeitos com diagnóstico de leucemia aguda, no entanto, 84 foram incluídos na pesquisa, resultando em 329 episódios de NF, como mostra a Figura 2.

**Figura 2.** Fluxograma da casuística do presente estudo.



**Fonte:** Autoria própria

**Legenda:** NF, neutropenia febril.

As características demográficas e clínicas dos 84 pacientes que apresentaram NF se encontram na Tabela 1. Identificamos, de acordo com a avaliação global, uma TAEI, de 32 (38%) e uma TAEA de 52 (62%). Para TAEI identificamos uma maior frequência do gênero sexo feminino de 21 (66%) e mucosite em 8 (25%). Já para a TAEA identificamos a maior proporção de LLA, 45 (87%), de ICS em 23 (44%) e uma tendência da localização do início do

protocolo de NF nos setores de emergência e da unidade de terapia intensiva (UTI), 43 (83%), pois possuem características de assistência, treinamentos e protocolos semelhantes.

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas dos 84 pacientes do estudo.

	<b>N (84)</b>	<b>TAEI</b>	<b>TAEA</b>	<b>p</b>
<b>N (%)</b>	84 (100)	32 (38)	52 (62)	
<b>Idade (mediana)</b>		8 (0-16)	5 (0-17)	0,5
<b>Sexo</b>				0,13
Fem	45 (54)	21 (66)	24 (46)	
Masc	39 (46)	11 (34)	28 (54)	
<b>Doença de Base</b>				0,02
LLA	64 (76)	19 (59)	45 (87)	
LMA*	20 (24)	13 (41)	7 (13)	
<b>Comorbidades</b>				
Hipertensão arterial sistêmica	1 (1)	1 (3)	0	0,40
Diabetes <i>mellitus</i>	2 (2)	2 (6)	0	0,14
<b>Manifestação clínica</b>				
Choque séptico	8 (10)	3 (9)	5 (10)	1
<b>Toxicidade</b>				
Mucosite	10 (12)	8 (25)	2 (4)	0,02
<b>Setor de início protocolo de NF</b>				0,05
Emergência/UTI	64 (76)	21 (66)	43 (83)	
Unidade de internação	20 (24)	11 (34)	9 (17)	
<b>Mediana (Neutrófilos cel./ mm<sup>3</sup>)</b>		256 (5-900)	437 (0-990)	0,20
<b>Sítio de infecção</b>				
ICS	24 (29)	1 (3)	23 (44)	<0,001
Urina	1 (1)	0	1 (2)	...
Trato respiratório	3 (4)	1 (3)	2 (4)	0,30
<b>Readmissão em até 72h pós alta</b>	8 (10)	3 (9)	5 (10)	1

**Fonte:** Autoria própria

**Legenda:** TAEI, terapia antimicrobiana empírica inapropriada; TAEA, terapia antimicrobiana empírica apropriada; *p*, valor de *p*; LLA, leucemia linfóide aguda; LMA\*, LLA + leucemia mieloide aguda; NF, neutropenia febril; UTI, unidade de terapia intensiva; ICS, infecção de corrente sanguínea.

As características demográficas e clínicas dos 329 episódios de NF se encontram na Tabela 2, de acordo com a avaliação global da TAEI 130 (40%) e TAEA 199 (60%). Além das características já identificadas na análise da tabela 1, por pacientes, identificamos também, uma mediana de neutrófilos menor, 200 (0-960) e uma tendência para readmissão em até 72 horas após a alta hospitalar com 11 (8%) para a TAEI. Já para a TAEA, além dos resultados da tabela 1, observamos uma tendência para maior infecção de trato respiratório 16 (8%) e outras infecções 13 (6%).

**Tabela 2.** Características demográficas e clínicas dos 329 episódios de NF.

	<b>N (329)</b>	<b>TAEI</b>	<b>TAEA</b>	<b>p</b>
<b>N (%)</b>	329 (100)	130 (40)	199 (60)	0,33
<b>Idade (mediana)</b>		7 (0-17)	5 (0-17)	0,36
<b>Sexo</b>				0,04
Fem	169 (51)	76 (58)	93 (47)	
Masc	160 (49)	54 (42)	106 (53)	
<b>Doença de Base</b>				0,02
LLA	249 (76)	87 (67)	162 (81)	
LMA*	80 (24)	43 (33)	37 (19)	
<b>Comorbidades</b>				
Hipertensão arterial sistêmica	10 (3)	4 (3)	6 (3)	1
Diabetes <i>mellitus</i>	9 (3)	6 (5)	3 (1)	0,16
<b>Manifestação clínica</b>				
Choque séptico	42 (13)	15 (12)	27 (14)	0,71
<b>Toxicidade</b>				
Mucosite	49 (15)	26 (20)	23 (12)	0,05
<b>Setor de início protocolo NF</b>				0,05
Emergência/ UTI	292 (89)	109 (84)	183 (92)	
Unidade de internação	36 (11)	20 (16)	16 (8)	
<b>Mediana (Neutrófilos cel./ mm<sup>3</sup>)</b>		200 (0-960)	220 (0-990)	0,04
<b>Sítio de infecção</b>				
ICS	73 (22)	7 (5)	66 (33)	< 0,001
Trato respiratório	18 (5)	2 (2)	16 (8)	0,09
Outros	17 (5)	4 (3)	13 (6)	0,09
<b>Readmissão em até 72h pós alta</b>	19 (6)	11 (8)	8 (4)	0,09

**Fonte:** Autoria própria

**Legenda:** NF, neutropenia febril; TAEI, terapia antimicrobiana empírica inapropriada; TAEA, terapia antimicrobiana empírica apropriada; *p*, valor de *p*; LLA, leucemia linfóide aguda; LMA\*, LLA + leucemia mieloide aguda; UTI, unidade de terapia intensiva; ICS, infecção de corrente sanguínea.

Após a triagem inicial (anamnese, exame físico e coleta de exames laboratoriais e realização de exame de imagem), o início do ATB empírico com cobertura para BGN e/ou CGP, deve ser iniciado em até uma hora após a suspeita da NF; para um tempo superior a este, encontramos 142 (43%), dado não mostrado na tabela. Identificamos que os motivos da abertura do protocolo da NF foram, FOI em 314 (95%) dos episódios, sendo que, do total de infecções identificadas (n87), apenas em 10 (11%) episódios foram considerados TAEI ( $p < 0,001$ ), Tabela 3.

A Tabela 3, mostra a comparação dos principais agentes etiológicos isolados em corrente sanguínea, entre TAEI e TAEA. Nós identificamos 87 agentes etiológicos em 329 episódios de NF, a maior proporção de bactérias isoladas foram de BGN com 43 (49%) sendo *Escherichia coli* 18 (21%), *Klebsiella* spp em 20 (23%) e *Pseudomonas aeruginosa* 5(6%) comparado com CGP 20 (23%) com *Staphylococcus aureus* em 14 (16%) e *Enterococcus* spp em 6 (7%). Todos os agentes etiológicos identificados, independente se BGN ou CGP e da espécie isolada, tiveram uma maior proporção no grupo TAEA. Os outros microorganismos identificados foram: (6%), sendo *Bacillus subtilis* 2 (2%), *Kocuria* spp 2 (2%) e *Corynebacterium* spp 1 (1%). Com relação aos fungos isolados em corrente sanguínea tivemos 9 (10%) sendo a *Candida* spp 5 (6%), *Kodamea ohmeri* 2 (2%), *Fusarium* spp 1 (1%) e *Aspergillus* spp 1 (1%), estes sem diferença entre os dois grupos.



**Tabela 3.** Agentes etiológicos isolados (n87) na corrente sanguínea nos episódios de NF (n329).

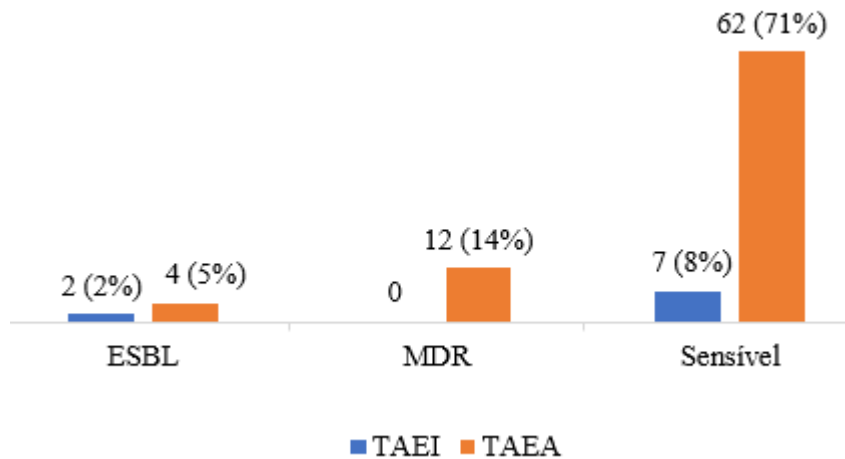
	<b>N</b>	<b>TAEI</b>	<b>TAEA</b>	<b>p</b>
<b>TOTAL ICS</b>	<b>87 (100)</b>	<b>10 (11)</b>	<b>77 (89)</b>	< 0,001
<b>BGN</b>	43 (49)	6 (60)	37 (48)	< 0,001
<i>Klebsiella</i> spp	20 (23)	4 (40)	16 (21)	0,05
<i>Escherichia coli</i>	18 (21)	2 (20)	16 (21)	0,02
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (6)	0	5 (6)	0,04
<b>CGP</b>	20 (23)	2 (20)	18 (23)	0,02
<i>Staphylococcus</i> spp	14 (16)	2 (20)	12 (16)	0,08
<i>Streptococcus</i> spp	10 (11)	1 (10)	9 (12)	
<i>Enterococcus</i> spp	6 (7)	0	6 (8)	1
Outros	5 (6)	1 (10)	4 (5)	
Fungos	9 (10)	1 (10)	8 (10)	0,21

**Fonte:** Autoria própria

**Legenda:** NF, neutropenia febril; TAEI, terapia antimicrobiana empírica inapropriada; TAEA, terapia antimicrobiana empírica apropriada; *p*: valor de *p*; ICS, infecção de corrente sanguínea; BGN, bacilo gram-negativo; CGP, cocos gram-positivo.

A Figura 3, nos mostra a distribuição da TAEI e da TAEA, de acordo com o perfil de sensibilidade das bactérias isoladas em corrente sanguínea. Observamos que houve maior proporção de TAEA independente do perfil de sensibilidade.

**Figura 3.** Taxa de TAEI e TAEA dos microorganismos isolados de acordo com o perfil de resistência e sensibilidade.

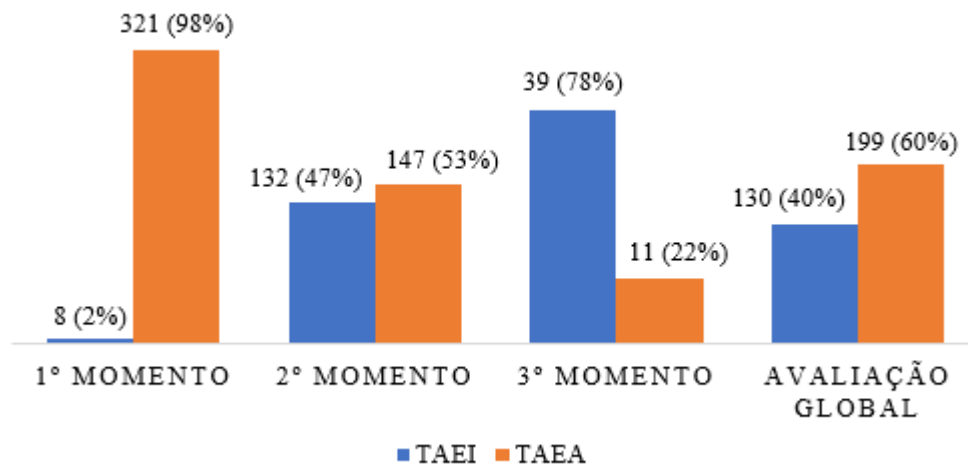


**Fonte:** Autoria própria

**Legenda:** TAEI, terapia antimicrobiana empírica inapropriada; TAEA, terapia antimicrobiana empírica apropriada; ESBL,  $\beta$ -lactamases de espectro estendido; MDR, multi-droga resistente.

Na Figura 4, demonstramos a distribuição da TAEI e da TAEA de acordo com a avaliação global e de cada momento do protocolo internacional de NF de 2017<sup>23</sup>. Identificamos uma taxa de TAEI global, dentre os 329 episódios de NF, de 130 (40%). A identificação da TAEI dentro de cada um dos três momentos de reavaliação da NF mostrou que, no 1º momento, dos 329 (100%) episódios avaliados, a TAEI foi de 8 (2%), no 2º momento, dos 279 (85%) episódios avaliados, foi de 132 (47%) e no 3º momento, dos 50 (15%) episódios avaliados, 39 (78%) foram TAEI.

**Figura 4.** Distribuição dos TAEI e TAEA de acordo com os três momentos de avaliação e da avaliação global nos episódios de NF.

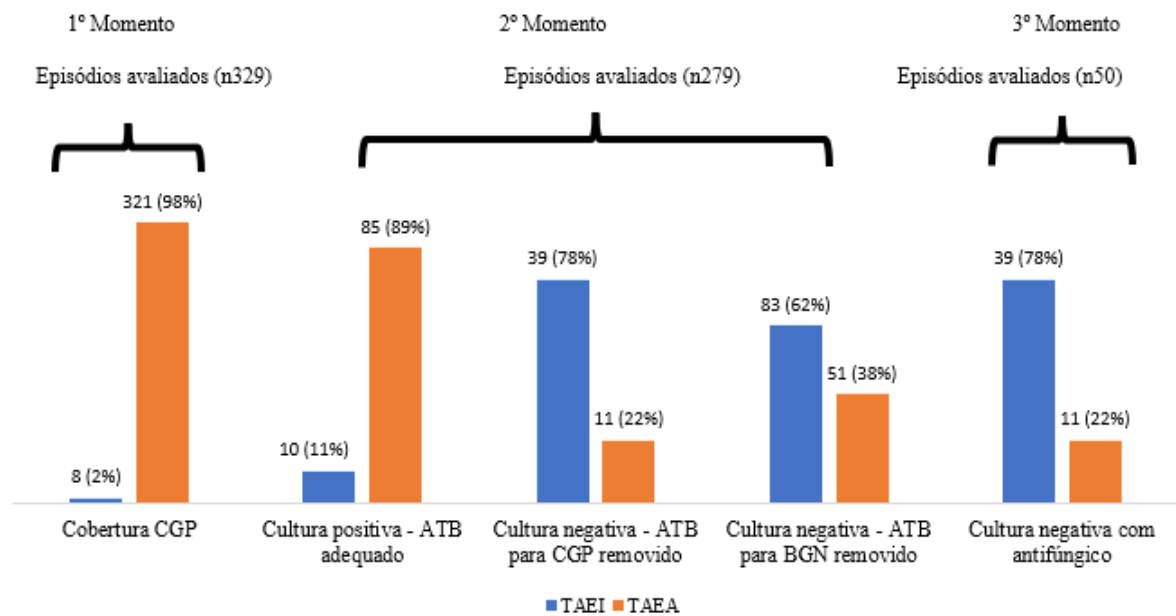


**Fonte:** Autoria própria

**Legenda:** TAEI, terapia antimicrobiana empírica inapropriada; TAEA, terapia antimicrobiana empírica apropriada; NF, neutropenia febril.

A Figura 5, mostra o motivo detalhado da classificação de TAEI em cada momento de avaliação do protocolo. No 1º momento, dos 329 (100%) episódios avaliados, apenas 8 (2%) não tiveram cobertura para CGP quando indicado, no 2º momento, dos 279 (85%) episódios avaliados, identificamos 10 (11%) dos pacientes com cultura positiva para CGP, que não receberam ATB para tal. Dos 184 episódios de NF com culturas negativas, 39 (78%) não foi removido a cobertura para CGP e em 83 (62%) a cobertura para BGN não foi removida, daqueles pacientes que recuperaram neutrófilos e estavam afebris por mais de 24 horas. Por fim, o 3º momento do protocolo de NF, apenas 50 (15%) episódios de NF tiveram informações para serem avaliados naqueles que permaneceram com febre prolongada (febre após 96 horas de tratamento antimicrobiano e culturas negativas sem recuperação de neutrófilos). Com relação a TAEI, identificamos 39/50 (78%) dos episódios de NF não foi iniciado o antifúngico empiricamente, sendo que em apenas 1/39 (3%) episódio de NF realizou a tomografia computadorizada e 5/39 (13%) foram submetidos à coleta do biomarcador galactomanana. Já para TAEA, foram identificados 11/50 (22%) dos episódios de NF, sendo que em 6/11 (55%) realizaram tomografia computadorizada, e apenas 1/11 (9%) episódio de NF foi submetido à coleta do biomarcador galactomanana.

**Figura 5.** Distribuição dos motivos pelos quais a terapia empírica foi classificada como TAEI e TAEA de acordo com os três momentos de avaliação nos episódios de NF.



**Fonte:** Autoria própria

**Legenda:** TAEI, terapia antimicrobiana empírica inapropriada; TAEA, terapia antimicrobiana empírica apropriada; NF, neutropenia febril.

A Tabela 4, mostra os fatores de risco associados ao óbito dentre 84 pacientes com NF pela análise simples e análise múltipla. Na análise simples os fatores de risco foram, pacientes com idade superior a 13 anos (RR, 8,9; IC 95%, 1,7 a 45,9  $p=0,02$ ), presença de comorbidade (HAS e DM) (RR, 9,9; 95% IC, 1,3 a 73,3  $p=0,02$ ) e ICS (RR, 7,6; 95% IC 1,4 a 42,6  $p=0,02$ ). Na análise múltipla mantiveram como fatores de risco independentes para mortalidade, a idade superior a 13 anos (RR, 29,5; 95% IC, 1,3 a 676,5  $p=0,03$ ), ICS (RR, 80,8; 95% IC, 2,4 a 2704,0  $p=0,02$ ) e adicionalmente uma tendência para LMA (RR, 11,7; 95% CI, 0,8 a 173,7  $p=0,07$ ).

**Tabela 4.** Fatores de risco para óbito nos 84 pacientes com NF.

	N	Análise simples		Análise Múltipla	
		RR (95% IC)	p	RR (95% IC)	p
<b>N (%)</b>	84 (100)				
<b>TAEI</b>	32 (50)	1,36 (0,28-6,52)	0,69		
<b>Sexo</b>					
Fem	45 (54)	5,55 (0,63-48,30)	0,12		
Masc	39 (46)				
<b>Idade</b>					
≤ 13 anos	70 (83)				
> 13 anos	14 (17)	8,93 (1,73-45,95)	0,02	29,46 (1,28-676,54)	0,03
<b>Doença de base</b>					
LLA	64 (76)				
LMA	20 (24)	2,64 (0,53-12,99)	0,23	11,70 (0,78-173,74)	0,07
<b>Comorbidades</b>	5 (6)	9,86 (1,32-73,29)	0,02		
<b>Mucosite</b>	10 (12)	0,63 (0,07-5,66)	0,68		
<b>Infecções totais</b>	33 (39)	4,37 (0,79-24,05)	0,09		
<b>ICS</b>	24 (29)	7,63 (1,36-42,60)	0,02	80,84 (2,41-2704,02)	0,02
BGN	17 (71)	0,63 (0,07-5,66)	0,68		
CGP	3 (12)	6,25 (0,49-79,28)	0,16		
<b>Choque séptico</b>	16 (19)	1,80 (0,31-10,24)	0,50		
<b>Neutrófilos*</b>	33 (39)	2,20 (0,46-10,56)	0,32		

**Fonte:** Autoria própria

**Legenda:** NF, neutropenia febril; RR, Risco relativo; IC, intervalo de confiança; p: valor de p; TAEI, terapia antimicrobiana empírica inapropriada; LLA, leucemia linfóide aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; ICS, infecção de corrente sanguínea; BGN, bacilo gram-negativo; CGP, cocos gram-positivo; \* Neutrófilos: neutrófilos  $\leq 100$  cel/mm<sup>3</sup>.

## 4.2 Discussão

O presente estudo descreve as taxas de TAEI de pacientes pediátricos com leucemia aguda de acordo com a diretriz pediátrica internacional de NF de 2017<sup>23</sup>. Adicionalmente, detalha as características demográficas e clínicas de cada paciente dentre a TAEI e a TAEA, bem como as razões pelas quais 130 (40%) episódios foram considerados inapropriados. Além disso, determinamos os fatores de risco associados à mortalidade. É importante ressaltar, que o conceito de TAEI no presente estudo vai além do uso incorreto do ATB no sentido de não abranger os principais agentes etiológicos. Aqui, consideramos o excesso do uso dos ATB e discutimos os seus efeitos deletérios a curto e médio prazo.

Analisamos neste estudo um total de 84 pacientes com NF. A Tabela 1, mostra a comparação das características demográficas e clínicas dos pacientes entre os grupos da TAEI e a TAEA. Observamos maior proporção para o sexo feminino, 45 (54%) no geral e também no grupo da TAEI, 21 (66%). Diferente do encontrado na literatura, no qual 21 (72%) também eram do sexo masculino <sup>49</sup>, entretanto sem discriminar em relação à TAEI. Estudos anteriores identificaram uma maior frequência do sexo masculino, o que pode ser devido a uma maior proporção de LMA com recaída da doença em região testicular <sup>19,47,50</sup>.

Identificamos 10/84 (12%) pacientes com mucosite e maior proporção 8/32 (25%) no grupo TAEI, Tabela 1. No entanto, a literatura apresenta escassez de dados relacionados à mucosite e TAEI, apenas sugere que a presença de mucosite pode estar relacionada ao aumento do risco para ICS <sup>19,62</sup> e bacteremia <sup>46</sup> em episódios de NF com TAEI <sup>45</sup>. Ademais, a literatura sugere risco aumentado para infecção devido a perda da integridade cutânea da mucosa e à translocação dos microorganismos <sup>6,62</sup>. Uma possível explicação para o nosso achado poderia ser uma maior resistência da equipe médica para o descalonamento/ retirada do antimicrobiano devido a uma maior gravidade dos pacientes com mucosite.

Com relação a TAEA, Tabela 1, identificamos alta proporção para os pacientes portadores de LLA, assim como nos estudos realizados nos EUA, Etiópia e na Tailândia, onde 112 (39%), 71 (73%) e 240/563 (43%) dos pacientes também tinham LLA <sup>12,63,64</sup>. Faltam estudos na literatura que comparem a distribuição da doença de base com relação à adequação do uso de antimicrobianos.

Ainda no grupo TAEA, Tabela 2, observamos uma maior proporção de pacientes com NF, 183 (92%) atendidos nas unidades de emergência ou UTI. Tal achado, também foi identificado em estudo com pacientes adultos, que tiveram elevada taxa de adesão ao protocolo de NF no setor de emergência <sup>9</sup>, assim como no estudo mexicano que identificou 133 (33%) (31%) episódios de NF com choque séptico e/ou bacteremia em pacientes da UTI, provenientes da emergência <sup>65</sup>. Aqui hipotetizamos que pacientes com NF apresentam maior risco para descompensação clínica <sup>17,44</sup> e ambientes críticos como setor de emergência e UTI, a equipe apresenta melhor treinamento com relação a protocolos a serem seguidos e para situações de urgência <sup>17</sup>.

Quanto ao início do protocolo e a administração do ATB com cobertura para BGN e/ou CGP em até uma hora após a suspeita da NF, identificamos em 142 (43%) episódios de NF um tempo superior ao sugerido pelo protocolo <sup>23</sup>. Um estudo multicêntrico prospectivo da Suíça observou que o tempo médio para administração do ATB foi de 70 minutos em 263 (73%) episódios de NF, levando em consideração o tempo decorrido da febre durante o trajeto do

ambiente domiciliar até o momento da administração do ATB no ambiente hospitalar, e que não relacionaram ao tempo superior a 60 minutos com o aumento do risco para complicações ou aumento da mortalidade <sup>43</sup>. Já o estudo realizado no México excluiu este tempo de percurso até o hospital e identificou que, 50% dos seus pacientes analisados receberam o ATB em tempo < 60 minutos do momento da suspeita da NF, observaram uma discreta diminuição de episódios com choque séptico, porém com resultados indiferentes para a taxa de mortalidade <sup>36</sup>.

Com relação as ICS, a maior proporção está no grupo TAEA, 77 (89%) versus 10 (11%) de TAEI,  $p < 0,001$ , Tabela 3. Em um estudo realizado na Itália, 19 (12,3%) episódios de NF com ICS pertenciam ao grupo TAEI <sup>45</sup>, taxa semelhante encontrada no nosso estudo. Adicionalmente, a TAEA, não diferiu com relação ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, Figura 3. De maneira semelhante, o mesmo estudo italiano, identificou apenas, 14/161 (9%) episódios de NF apresentaram infecções por bactéria MDR associada à TAEI <sup>45</sup>. A identificação do agente etiológico permite o manejo do tratamento adequado de forma precoce, definitiva e direcionada, resultando em melhores desfechos clínicos <sup>32,33,35</sup>.

Quando analisamos os resultados da Tabela 1 e da Tabela 2, onde as características demográficas e clínicas são analisadas por pacientes e por episódios de NF, respectivamente, os dados foram semelhantes, exceto pelo achado de maior proporção de TAEI nos episódios de NF com mediana de neutrófilos de 200 cel/mm<sup>3</sup> comparado com 220 cel/mm<sup>3</sup>, no grupo da TAEA. Tal achado, não se confirma na literatura e deverá ser analisado em modelo múltiplo.

Com relação aos agentes etiológicos identificados na corrente sanguínea, Tabela 3, observamos maior proporção para BGN, 43/87 (49%), com 6/10 (60%)  $p < 0,001$ , das infecções pertencentes ao grupo TAEI, assim como para todas as espécies identificadas, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Embora o estudo italiano tenha identificado os mesmos agentes etiológicos, a maior proporção de ICS foi por CGP, 97/154 (63%) no grupo TAEI <sup>45</sup>. A diversidade da epidemiologia dos agentes etiológicos na NF podem estar relacionados ao manejo de cateter venoso central, à profilaxia com fluoroquinolonas, o que poderia justificar tal diferença <sup>45,62</sup>.

Identificamos uma taxa de 9 (10%) episódios de NF com infecção fúngica microbiologicamente identificada, o que corrobora com estudos que variam de 2 a 12% <sup>19,27, 45, 50,62</sup>. A falta de uniformidade entre a indicação da terapia antifúngica profilática ou da identificação precoce de IFI ou ainda a presença de antifúngico empírico pelas diretrizes que direcionam a terapia nesta população <sup>20,23,24</sup>, quando comparado à taxa de TAEI, os valores são igualmente baixos, visto que a identificação do agente etiológico direciona mais tranquilamente a terapia medicamentosa. Um estudo recente sobre a administração do Voriconazol para o

tratamento de primeira linha para infecção por aspergilose e a administração da Anfotericina lipossomal na presença de IFI, mesmo com o risco existente de disfunção renal e hipocalcemia nesses pacientes, apresentou eficácia e resultados promissores <sup>66</sup>.

A Figura 4, nos mostra que a adesão ao protocolo de NF foi extremamente assertiva no 1º momento de avaliação onde 321/329 (98%) dos episódios de NF receberam a terapia apropriada, assim como no estudo espanhol realizado com pacientes adultos, em que 98% dos episódios apresentaram TAEA <sup>32</sup>. Ademais, a literatura mostrou ampla adesão da administração da antibioticoterapia empírica em pacientes com suspeita de NF, que conseqüentemente leva à diminuição de complicações futuras inerentes às infecções, como risco para bacteremia, choque séptico e elevada mortalidade <sup>32,62</sup>.

Já no 2º momento, Figura 4, em 132/279 (47%) episódios de NF foram incluídos na TAEI, momento esse onde reavaliamos a terapia frente aos resultados das culturas coletadas. Não identificamos estudos na literatura que demonstrassem as taxas para TAEI com ambos resultados, mas sim a dificuldade na sua reavaliação, tanto para descalonar quanto para retirar o ATB quando indicado <sup>33,44</sup>.

Identificamos em 39/50 (78%) dos episódios de NF com necessidade de avaliação no 3º momento, Figura 4, que o antifúngico não foi associado ao tratamento antimicrobiano <sup>20,24</sup>. Sem dados comparáveis com a literatura, do uso empírico de antifúngico e TAEI, porém, identificamos protocolos que sugerem a sua associação <sup>20,24</sup> após a hora 96 do início do tratamento antimicrobiano empírico para NF, com febre persistente ou em pacientes com ATB de amplo espectro ampliado mesmo com culturas negativas e sem a recuperação de neutrófilos <sup>15,67,68</sup>.

Quanto à avaliação global, identificamos que em 130/329 (40%) dos episódios de NF foram uma TAEI, resultado amplo que engloba culturas positivas, escalonamento de ATB, retirada de ATB para cobertura de CGP ou BGN em episódios de NF com resultados de culturas negativas, dados não encontrados na literatura para confrontar com nossos achados.

A Figura 5, nos mostra os motivos detalhados que levaram 130/329 (40%) episódios serem considerados TAEI. No 1º momento, apenas 8 (2%) episódios de NF que tiveram suspeita de infecção por CGP de acordo com o protocolo de NF e não receberam a cobertura de ATB adequada <sup>23</sup>. Estudos do Sri Lanka, Itália e Espanha, também apresentaram elevadas taxas de adesão ao protocolo de NF, acima de 90% <sup>32,35,45</sup>. Ademais, podemos inferir que os centros oncológicos reconhecem a importância da aplicabilidade de ATB empírico a pacientes com suspeita de NF para evitar complicações futuras <sup>6,17</sup>.



No 2º momento, Figura 5, analisamos os episódios que apresentaram cultura positiva, se o ATB foi adequado de acordo com a bactéria isolada e em apenas 10/95 (11%) episódios de NF consideramos TAEI, assim como no estudo italiano que identificou 19/154 (12,4%) episódios de NF com TAEI <sup>45</sup>. Quando o ATB é adequado aos resultados de culturas a TAEA aumenta <sup>47</sup> e conseqüentemente as taxas de sepse, o período de internação, a permanência em UTI e o custo econômico dos serviços de saúde diminuem <sup>16,33,44</sup>.

A coluna seguinte do 2º momento, Figura 5, mostra os episódios de NF com cultura negativa que não tiveram o ATB com cobertura para CGP removido, 39/50 (78%), diferente dos dados identificados no estudo italiano em que 35,1% apresentaram TAEA com a retirada da cobertura para CGP <sup>45</sup>. O uso e a duração indiscriminado do ATB com cobertura para CGP possui conseqüências deletérias como emergência de *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina, daptomicina e linezolida <sup>55,69,70</sup>.

A última coluna do 2º momento, Figura 5, nos mostra os episódios que tiveram indicação para suspensão do ATB porque as culturas resultaram em negativas, e o paciente já estava afebril por um período superior a 24 horas com recuperação de neutrófilos e estabilidade hemodinâmica, mas o ATB não foi suspenso em 83/134 (62%) sendo assim considerados como TAEI. O mesmo foi relatado pelo grupo Europeu e Asiático, que identificaram em uma revisão de episódios de NF em pacientes pediátricos em centros desta localidade, que a retirada do ATB ocorreu de forma apropriada em apenas 17,6% dos episódios de NF <sup>68</sup>. Recentemente, o último protocolo de NF pediátrico sugere a suspensão de todos os ATB em pacientes com NF de baixo risco, mesmo sem evidência de recuperação da medula óssea <sup>25</sup>.

Ademais, vários estudos tem demonstrado que é seguro e efetivo a retirada tanto da vancomicina como dos carbapenêmicos neste momento de reavaliação, sem impacto nas readmissões hospitalares em até 72 horas após alta hospitalar por tratamento prévio de NF <sup>48,56,59,63,70</sup>.

Já para o 3º momento, Figura 5, nos chama atenção a alta proporção de episódios de NF com TAEI, 39/50 (78%) episódios que não tiveram a associação do antifúngico ao tratamento antimicrobiano empírico. Recentemente um estudo realizado no Japão com pacientes pediátricos com NF e ausência de infecção microbiologicamente documentada, que fizeram uso de antifúngico empírico apresentaram interrupção da febre de 1 a 4 dias em 74% dos episódios de NF <sup>66</sup>. No entanto, a análise comparativa dos nossos resultados com a literatura devem ser feitos com parcimônia, uma vez que nem todos os centros de saúde realizam exames (laboratorial ou de imagem) para a pesquisa de IFI ou iniciam o antifúngico empírico conforme sugerido pela literatura <sup>20,24</sup>.

Por outro lado, a literatura mostrou ser eficiente o uso de antifúngico profilático via oral, diminuindo as taxas de IFI em pacientes com LMA, presença de mucosite <sup>24</sup> e que apresentaram NF prolongada com culturas negativas <sup>6,15,20,24,32</sup>. Adicionalmente, a 8ª Conferência Européia identificou em pacientes adultos, que o uso do antifúngico tem diminuído o desempenho do resultado do biomarcador – galactomanana, e além disso, os pacientes pediátricos apresentaram valores preditivos positivos incertos <sup>20</sup>, sendo portanto, uma prática aceitável do uso do antifúngico empírico neste momento de reavaliação, sem a realização da pesquisa de biomarcadores ou da tomografia computadorizada rotineiramente nesta população, até a recuperação dos neutrófilos e alta hospitalar <sup>23,24</sup>.

Como medida estratégica para o controle do uso de ATB, surgiu em 2011 e atualmente opera em 41 países, um projeto “Resistência e Prescrição de Antibióticos em Crianças Europeias (ARPEC)”, que surgiu para identificar o uso excessivo de ATB e, assim, evitar todas as complicações causadas pelo seu uso inapropriado <sup>53</sup>. Portanto, podemos inferir que, o melhor caminho é a implementação de um Programa de Administração de Antimicrobianos Pediátricos (Pediatric Antimicrobial Stewardship Program) <sup>71</sup> como medida resolutiva para evitar o excesso de ATB e suas futuras e possíveis complicações, especialmente com a redução de carbapenêmicos <sup>55-57,59,72</sup> e da vancomicina <sup>53,55-58</sup> de forma segura e eficaz <sup>15,48,53,68</sup>.

Atualmente, foi identificado que TAEI por excesso de ATB pode levar a dois problemas principais e importantes no futuro: primeiro, pacientes com leucemia aguda podem apresentar alterações na microbiota intestinal natural <sup>5,49,50,71</sup> devido ao tratamento quimioterápico, toxicidade e alteração dos hábitos alimentares <sup>73</sup> e segundo, o uso excessivo de ATB por pacientes hospitalizados pode levar à resistência das bactérias aos ATB <sup>51,74</sup>, e também alteração da microbiota endógena e conseqüentemente favorecer a colonização por diversos patógenos, inclusive, fúngicos <sup>24</sup>.

Os estudos mostraram que a administração de ATB de amplo espectro em pacientes de alto risco para NF reduz a mortalidade <sup>49</sup>, mas o seu uso inapropriado pode elevar as taxas de mortalidade entre os pacientes que apresentam doença hematológica e até mesmo levar 50% dos pacientes que realizaram transplante de medula óssea à óbito <sup>75</sup>. Em contrapartida, o uso adequado de ATB tanto em pacientes com culturas negativas quanto positivas, evitam futuras complicações clínicas e diminuem o tempo de hospitalização <sup>5,50</sup>, além de evitar a disbiose intestinal e presença de *Clostridium difficile* <sup>9,45,64</sup>. Retirar o ATB quando indicado pode evitar o aumento de bactérias MDR, dispendiosa carga econômica ao sistema de saúde e reduzir o tempo de internação <sup>7,16,35,52,59</sup>.

Por fim, a Tabela 4, mostra os fatores de risco para óbito em pacientes com NF. A análise simples mostra a idade com tendência de aumento entre adolescentes, diferente de dois estudos brasileiros, em que um identificou queda significativa na taxa de mortalidade em diversas regiões do país entre os pacientes com leucemia aguda nos últimos anos<sup>1</sup>, e o outro identificou maior taxa de mortalidade entre os pacientes com idade inferior a 5 anos<sup>2</sup>, dados estes insuficientes para identificarmos o motivo da discrepância de idades.

Identificamos também a presença de comorbidade como fator de risco para o óbito, mas apenas na análise simples, assim como em estudos de revisão, que mostraram que a presença de comorbidades aumenta o risco para complicações clínicas, pois quanto mais debilitado o organismo, maior o risco de deterioração clínica<sup>6,17</sup>. Por fim, identificamos aumento do risco para mortalidade em pacientes com ICS, assim como em dois estudos realizados na Espanha e um na Turquia, 25%, 55%, 40%, respectivamente, a presença de ICS sugerem alto risco para choque séptico e óbito<sup>32,33,52</sup>. Assim como um estudo realizado na Itália que identificou maior probabilidade para óbito em todos os pacientes que apresentaram bacteremia, choque séptico e deterioração clínica com necessidade de internação em UTI<sup>45</sup>.

## 5 CONCLUSÕES

O fato de a TAEI não estar relacionada ao óbito nesse estudo não exclui, seus potenciais efeitos deletérios a médio e longo prazo, como disbiose da microbiota intestinal, aumento de taxa de infecções por bactérias MDR e a uma elevada carga econômica do serviço de saúde, associados a internações prolongadas.

O presente estudo é um dos primeiros a estabelecer não somente a taxa global de terapia antimicrobiana inapropriada como também identificar os motivos pelos quais a terapia foi inapropriada no contexto da NF em pediatria. Tal dado tem como intuito servir como substrato para o encorajamento aos programas de stewardship realizados pelos serviços de controle de infecção hospitalar em conjunto com os serviços de hematologia.

### 5.1 Limitações

O presente estudo foi realizado em apenas um centro oncológico, por conseguinte os resultados aqui encontrados devem ser extrapolados com cautela. A natureza do estudo foi retrospectiva e o número da amostra limitada. Adicionalmente o pequeno número de episódios avaliados, 50, no 3º momento do protocolo de NF, reforça que a extrapolação desse resultado deva ser interpretada com cautela, somado à incerteza do uso de biomarcadores (galactomanana e BD glucana) e exames de imagem nesta população. Adicionalmente, o último protocolo de NF <sup>25</sup> orienta que os pacientes considerados de alto risco para IFI, como pacientes com LMA, LLA de alto risco ou recidivante, com neutropenia prolongada, que recebam esteroides em altas doses ou submetidos ao transplante de medula óssea alogênico, tenham associação do antifúngico empírico ao tratamento antimicrobiano, e aqueles que não atendam a estes critérios, serão considerados pacientes de baixo risco para IFI, sem necessidade para associação de antifúngico.

## 6 REFERÊNCIAS

- 1 Saraiva DdCA, Santos SdS, Monteiro GTR. Tendência de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes nas capitais dos estados brasileiros: 1980-2015. *Epidemiol. Serv. Saúde* [periódico online] 2018;27(3). Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000300004>. [2020 03 Nov].
- 2 Janssen KP, Valete COS, Silva ARA, Ferman SE. Evaluation of risk stratification strategies in pediatric patients with febrile neutropenia. *J Pediatr (Rio J)* [periódico online] 2021;97(3):302-08. [2022 10 Jun].
- 3 Gabe C, Almeida DR, Siqueira LO. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. *Rev Bras de Hemat e Hemot* [periódico online] 2009;31(2):74-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000017>. [2020 03 Nov].
- 4 Lee MLM. Leucemia Mielóide Crônica em pediatria: perspectivas atuais. *Rev Bras de Hemat e Hemot* [periódico online] 2008; 30(Suppl 1):S59-65. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000700014>. [2020 03 Nov].
- 5 Bossú G, Sario Rdi, Argentiero A, Esposito S. Antimicrobial Prophylaxis and Modifications of the Gut Microbiota in Children with Cancer. *Antibiotics (Basel)* [periódico online] 2021; 10(2):152. [2022 05 Dez].
- 6 Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatr Child Health (Oxford)* [periódico online] 2020;30(3):93-7. [2022 10 Jun].
- 7 Leoncio JM, Almeida VF, Ferrari RAP, Capobiango JD, Kerbauy G, Tacla MTGM. Impacto das infecções relacionadas à assistência à saúde nos custos da hospitalização de crianças. *Rev da Esc de Enf da USP* [periódico online] 2019;53. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2018016303486>. [2020 03 Nov].
- 8 Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin* [periódico online] 2009;27(3):525-44. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2009.04.007>. [2020 03 Nov].
- 9 Jansma B, Vakkalanka P, Talan DA, Negaard B, Faine BA. Guideline adherence for the management of emergency department patients with febrile neutropenia and no infection source: Is there room for improvement? *J Oncol Pharm Pract* [periódico online] 2020 Sep; 26(6):1382-89. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155219896396>. [2020 03 Nov].
- 10 Theyab A., Algahtani M, Alsharif KF, Hawsawi YM, Alghamdi A, Alghamdi A, Akinwale J. New insight into the mechanism of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) that induces the mobilization of neutrophils. *Hematology* [periódico online] 2021;26(1):628-36. [2022 10 Jun].
- 11 Mouchemore KA, Anderson RL. Immunomodulatory effects of G-CSF in cancer: Therapeutic implications. *Seminars in Immunology* [periódico online] 2021;54:101512. [2022 10 Jun].

- 12 Jungrungrueng T, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, Chiengthong K, Poparn H, Sosothikul D. et al. The Pattern of Microorganisms and Drug Susceptibility in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *J Pathog* [periódico online] 2021;6692827. [2022 10 Jun].
- 13 Haeusler GM, Lourenco RdA, Clark H, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE. et al. Diagnostic yield of initial and consecutive blood cultures in children with cancer and febrile neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc* [periódico online] 2020;10(2):125-30. [2022 10 Jun].
- 14 Septimus EJ. Antimicrobial Resistance: An Antimicrobial/Diagnostic Stewardship and Infection Prevention Approach. *Med Clin North Am* [periódico online] 2018;102(5):819-29. [2020 03 Nov].
- 15 Bochennek K, Simon A, Leis HJ, Groll AH, Lehrnbecher T. Fieber während der Granulozytopenie bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* [periódico online] 2021;169(5):443-50. [2022 10 Jun] German.
- 16 Sadatsharifi A, Davarpanah MA, Namazi S, Mottaghi S, Mahmoudi L. Economic Burden Of Inappropriate Empiric Antibiotic Therapy: A Report From Southern Iran. . *Risk Manag Healthc Policy* [periódico online] 2019;12:339-48. [2022 10 Jun].
- 17 Pulcini C.D, Maurer SH. Emergency management of fever and neutropenia in children with cancer: A review. *The American Journal of Emergency Medicine* [periódico online] 2021;50:693-98. [2022 10 Jun].
- 18 Daef EA, Elsherbiny NM, Agban MN, Riad KF, Mohammed LF. Bloodstream Infections in Febrile Neutropenic Pediatric Cancer Patients: Microbiological and Sepsis Biomarkers Insight. *Egyptian J of Immunology* [periódico online] 2018;25(2):21-34. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/30600945> [2020 03 Nov].
- 19 Lima MAF, Rodrigues KEdS, Vanucci MF, Silva PLLd, Baeta T, Oliveira IA. et al., Bloodstream infection in pediatric patients with febrile neutropenia induced by chemotherapy. *Hematol Transfus Cell Ther* [periódico online] 2021:1-6. [2022 10 Jun].
- 20 Groll AH, Pana D, LANternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D. et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *The Lancet Oncology* [periódico online] 2021;22(6):254-69. [2022 10 Jun].
- 21 Morgan JE, Phillips B, Haeusler GM, Chisholm JC. Optimising antimicrobial selection and duration in the treatment of febrile neutropenia in children. *Infect Drug Resist.* [periódico online] 2021; 14: 1283. [2022 10 Jun].
- 22 Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Ammann RA, Garcia-Vidal C. et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* [periódico online] 2021;22(6):270-80. [2021 05 Dez].

- 23 Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M. et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* [periódico online] 2017; 35(18):2082-094. Disponível em: <https://doi: 10.1200/JCO.2016.71.7017>. [2020 02 Dez].
- 24 Carlesse F, Daudt LE, Seber A, Dutra AP, Melo ASA, Simões B. A consensus document for the clinical management of invasive fungal diseases in pediatric patients with hematologic cancer and/or undergoing hematopoietic stem cell transplantation in Brazilian medical centers. *Braz J Infect Dis*. [periódico online] 2019;23(6):395-09. [2022 05 Dez].
- 25 Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, Patel P, Phillips R, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *Journal of Clinical Oncology* [periódico online] 2023;41(9):1774-785. [2023 05 Mai].
- 26 Arif T, Phillips R. Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer. *Ped Blood Cancer* [periódico online] 2019;66(10). Disponível em: <https://doi: 10.1002/pbc.27887>. [2020 02 Dez].
- 27 Delgado AL, Rubio JAV, Galan CR, Garcia BP, Expósito MIRG, Sánchez GS. Biomarkers and Fever in Children with Cancer: kinetics and Levels According to Final Diagnosis. *Children* [periódico online] 2021;8(11):1027. [2022 15 Jan].
- 28 Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, Sabu V, Arghirescu ST, Ciorica O, et al. Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)* [periódico online] 2022;25;12(8):1800. [2022 15 Jan].
- 29 Gavronski S, Botelho TKR, Cordova CMM. Diagnóstico laboratorial de aspergilose invasiva: avaliação de métodos moleculares e detecção de antígenos Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis: review of molecular methods and detection of antigens. *RBAC* [periódico online] 2016;48(2):96-09. [2022 15 Jan].
- 30 Matias SR. Assistência de enfermagem às crianças com Leucemia Linfoblástica Aguda LLA - revisão bibliográfica. [monografia]. Porto Velho: Faculdade São Lucas; 2016.
- 31 Roseland J. Improving Antibiotic Timing in Febrile Neutropenia for Pediatric Oncology Patients with a Central Line. *J Pediatr Oncol Nurs* [periódico online] 2021;38 (3):185-89. [2022 01 Ago].
- 32 Martinez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Cardozo C, Albasanz-Puig A, Marco F. et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis* [periódico online] 2020;70(6):1068-074. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz319>. [2020 02 Dez].
- 33 Mimaroglu E, Çitak EÇ, Kuyucu N, Arslan G. et al. Diagnostic accuracy of the LightCycler® SeptiFast assay in the childhood febrile neutropenia. *Mikrobiyol Bul* [periódico online] 2017;51(4):317-28. [2022 01 Ago].

- 34 Burns B, Hartenstein M, Lin A, Langley D, Burns E, Heilman J, et al. Optimizing Time to Antibiotic Administration in Children with Possible Febrile Neutropenia through Quality Improvement Methodologies. *Pediatr Qual Saf* [periódico online] 2019;4(6):236. [2022 01 Ago].
- 35 Chathuranga G, Dissanayake T, Fernando N, Wanigatunge C. Appropriateness of the Empirical Antibiotics Prescribed and Their Concordance with National Guidelines for Three Selected Infections among Cancer Patients in a Tertiary Care Centre in Sri Lanka. *International Journal of Microbiology* [periódico online] 2021. [2022 15 Mar].
- 36 Gonzalez ML, Aristizabal P, Loera-Reyna A, Torres D, Ornelas-Sánchez M, Nuño-Vazquez L. The Golden Hour: Sustainability and Clinical Outcomes of Adequate Time to Antibiotic Administration in Children with Cancer and Febrile Neutropenia in Northwestern Mexico. *JCO Glob Oncol*. [periódico online] 2021;7:659-70. [2022 01 Ago].
- 37 Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagati PH, Bartlett AH. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *J of Ped Hemato/Onco* [periódico online] 2020;42(6):445-51. Disponible em: [https://doi: 10.1097/MPH.0000000000001814](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001814) [2020 02 Dez].
- 38 Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect* [periódico online] 2015;71(Suppl 1):S27-35. [2022 10 Jun].
- 39 Joncour A, Puyade M, Michaud A, Tourani JM, Cazenave-Roblot F, Rammaert B. Is current initial empirical antibiotherapy appropriate to treat bloodstream infections in short-duration chemo-induced febrile neutropenia? *Support Care Cancer* [periódico online] 2020;28(7):3103-111. Disponible em: [https://doi: 10.1007/s00520-019-05113-4](https://doi.org/10.1007/s00520-019-05113-4) [2020 02 Dez].
- 40 Benites ECA, Cabrini D, Silva ACB, Silva JC, Catalan DT, Berezin EN, et al. Acute respiratory viral infections in pediatric cancer patients undergoing chemotherapy. *J. Pediatr*. [periódico online] 2014;90(4). [2020 02 Dez].
- 41 Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE. et al., Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium [periódico online] 2020;71(6):1367-376. [2022 10 Jun].
- 42 Ducasse k, Fernández JP, Salgado C, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A. et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Rev. chil. Infectol* [periódico online] 2014;31(3). Disponible em: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000300013> [2020 03 Nov] Spanish.
- 43 Koeing C, Kuehni CE, Bodmer N, Agyeman PKA, Ansari M, Roessler J, et al. Time to antibiotics is unrelated to outcome in pediatric patients with fever in neutropenia presenting without severe disease during chemotherapy for cancer. *Sci Rep* [periódico online] 2022;12:14028. [2020 02 Dez].
- 44 Carrara E, Mical P, Pfeiffer I, Zusman O, Leibovici L. Determinants of inappropriate empirical antibiotic treatment: systematic review and meta-analysis. *Internacional Journal of Antimicrobial Agents* [periódico online] 2018;51(4):548-53. [2022 15 Mar].



- 45 Mattei D, Baretta V, Mazzariol A, Maccacaro L, Balter R, Zaccaron A. Characteristics and Outcomes of Bloodstream Infections in a Tertiary-Care Pediatric Hematology-Oncology Unit: A 10-Year Study. *J Clin Med* [periódico online] 2022;11(3):880. [2022 15 Mar].
- 46 Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther* [periódico online] 2019;17(12):983-95. [2022 01 Ago].
- 47 Bellesso M, Costa SF, Chamone DAF, Llacer PED. Triagem para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril. *Rev Bras de Hemat e Hemot* [periódico online] 2010;32(5):402-08. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500014>. 32: 5. [2020 02 Dez].
- 48 Huschart E, Ducore J, Chung J. Assessing Safe Discharge Criteria for Pediatric Oncology Patients Admitted for Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* [periódico online] 2021;43(6):880-85. [2022 01 Ago].
- 49 Rajagopala SV, Singh H, Yu Y, Zabokrtsky KB, Torralba MG, Moncera KJ, et al. Persistent Gut Microbial Dysbiosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) During Chemotherapy. *Microb Ecol* [periódico online] 2020;79(4):1034-043. [2022 01 Ago].
- 50 Das A, Trehan A, Bansal D. Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia. *Indian Pediatr* [periódico online] 2018;55(10):859-64. [2022 01 Ago].
- 51 Balaban NQ, Helaine S, Ackermann M, Aldriedge B, Anderson DI, Brynildsen MP. et al. Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence. *Nature Reviews Microbiology* [periódico online] 2019; 17(7):441-48. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0196-3>. [2020 03 Nov].
- 52 Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Garcia-Pouton N, Laporte-Amargós J, Ladino A. et al. Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients with Bloodstream Infection Presenting with Septic Shock. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [periódico online] 2022;66(2):201744-21. [2022 15 Mar].
- 53 Klatte JM. Pediatric Antimicrobial Stewardship Programs: Current Perspectives. *Pediatric Health Med Ther* [periódico online] 2020;11:245-55. [2022 05 Dez].
- 54 Gerber JS, Jackson MA, Tamma PD, Zaoutis TE. Policy Statement: Antibiotic Stewardship in Pediatrics. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* [periódico online] 2021;10(5):641-49. [2023 05 Abr].
- 55 Contejean A, Chentouh R, Alviset S, Grignano E, Gastli N, Casetta A, et al. Antimicrobial stewardship in high-risk febrile neutropenia patients. *Antimicrob Resist Infect Control* [periódico online] 2022;11(1):52. [2022 15 Mar].
- 56 Webb BJ, Majers J, Healy R, Jones PB, Butler AM, Snow G, et al. Antimicrobial Stewardship in a Hematological Malignancy Unit: Carbapenem Reduction and Decreased Vancomycin-Resistant Enterococcus Infection. *Clin Infect Dis* [periódico online] 2020;71(4):960-67. [2022 15 Mar].

- 57 O'Horo J, Marcellin JR, Saleh OMA, Barwise AK, Odean PM, Rivera CG, et al. Standardizing Febrile Neutropenia Management: Antimicrobial Stewardship in the Hematologic Malignancy Population. *J Oncol Pract* [periódico online] 2019;15(9):843-48. [2022 01 Ago].
- 58 Kim JH, Kim TS, Chang E, Kang CK, Choe PG, Kim NJ, et al. Effectiveness of antimicrobial stewardship programmes based on rapid antibiotic susceptibility testing of haematological patients having high-risk factors for bacteraemia-related mortality: a post-hoc analysis of a randomised controlled trial Randomized Controlled Trial. *Int J Antimicrob Agents* [periódico online] 2022;60(1):106604. [2021 10 Mar].
- 59 Monster MB, Vissing NH, Schoder H, Grosen D, Rosthoj S, Frimodt-Moller N. et al. Meropenem to Children With Febrile Neutropenia Induces Monoresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr Hematol Oncol* [periódico online] 2020;42(8):783-87. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001713>. [2022 15 Jan].
- 60 Ferreira JN, Correia LRBR, Oliveira RM, Watanabe SN, Possari JF, Lima AFC. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Rev Bras de Enf* [periódico online] 2017;70(6):1301-308. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0247>. [2020 02 Dez].
- 61 Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* [periódico online] 2012; 18(3):268-81. [2022 15 Ago].
- 62 Hakim H, Billet AL, Xu J, Tang L, Richardson T, Winkle C, et al. Mucosal barrier injury-associated bloodstream infections in pediatric oncology patients. *Pediatric Blood Cancer* [periódico online] 2020;67(8):28234. [2022 01 Ago].
- 63 Karandikar MV, Milliren CE, Zabolian R, Peiris P, Sharma T, Place AE, et al. Limiting Vancomycin Exposure in Pediatric Oncology Patients With Febrile Neutropenia May Be Associated With Decreased Vancomycin-Resistant Enterococcus Incidence. *J Pediatric Infect Dis Soc* [periódico online] 2020;9(4):428-36. [2022 01 Ago].
- 64 Mohammed HB, Yismaw MB, Fentie AM, Tadesse TA. Febrile neutropenia management in pediatric cancer patients at Ethiopian Tertiary Care Teaching Hospital. *BMC Res Notes* [periódico online] 2019;12(1):528. [2023 15 Fev].
- 65 Avilés-Robles M, Schnur JJ, Dorantes-Acosta E, Márquez-González H, Ocampo-Ramírez LA, Chawla NV, et al. Predictors of Septic Shock or Bacteremia in Children Experiencing Febrile Neutropenia Post-Chemotherapy. *Jornal of the Pediatric Infectious Diseases Society* [periódico online] 2022;11:498-03. [2022 01 Ago].
- 66 Kobayashi R, Matsushima S, Hori D, Sano H, Suzuki D, Kishimoto K, et al. Efficacy of liposomal amphotericin against febrile neutropenia in pediatric patients receiving prophylactic voriconazole. *Official Journal of the Japan Pediatric Society* [periódico online] 2020;63(5):550-55. Disponível em [doi:10.1111/ped.14450](https://doi.org/10.1111/ped.14450) [2023 18 Mar].

- 67 Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, Evans SE, Gabe LM, Haydour Q. et al. Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [periódico online] 2019;200(5):535-50. Disponível em: <https://doi:10.1164/rccm.201906-1185ST>. [2020 02 Dez].
- 68 Verlinden A, Jansens H, Goossens H, Anguille S, Berneman ZN, Schroyens, et al. Safety and Efficacy of Antibiotic De-escalation and Discontinuation in High-Risk Hematological Patients With Febrile Neutropenia: A Single-Center Experience. *Open Forum Infect Dis* [periódico online] 2021;9(3):ofab624. [2022 01 Ago].
- 69 Bagga B, Buckingham S, Arnold S, Nesbitt A, Guimera D, Lee K. Increasing Linezolid-resistant Enterococcus in a Children's Hospital. *Pediatric Infectious Disease Journal* [periódico online] 2018;37(3):242-44. [2023 05 Abr].
- 70 Bender K, Cattoir V, Hegstad K, Sadowy E, Coque TM, Westh H. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resistance Updates* [periódico online] 2018;40:25-39. [2023 05 Abr].
- 71 Muratore E, Baccelli F, Leardini D, Campoli C, Belotti T, Viale P, et al. Antimicrobial Stewardship Interventions in Pediatric Oncology: A Systematic Review. *J Clin Med* [periódico online] 2022;11(15):4545. [2023 05 Fev].
- 72 Poline J, Postaire M, Parize P, Pilms B, Bille E, Zahar JR, et al. Stewardship program on carbapenem prescriptions in a tertiary hospital for adults and children in France: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. [periódico online] 2021;40(5):1039–048. [2022 05 Dez].
- 73 Masetti R, Muratore E, Leardini D, Zama D, Turrone S, Brigidi P. Gut microbiome in pediatric acute leukemia: from predisposition to cure. *Blood Adv* [periódico online] 2021;5(22):4619-629. [2023 05 Fev].
- 74 Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: The complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [periódico online] 2013;31(Suppl 4):3-11. [2022 15 Mar].
- 75 Masetti R, Zama D, Leardini D, Muratore E, Turrone, Prete A, et al. The gut microbiome in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* [periódico online] 2020;67(12):28711. [2022 05 Dez].

## ANEXO

### Anexo 1

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C. Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente, sob nº 3031/21.



COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA - CEP

### APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em reunião de 19/01/2021, **aprovaram** a realização do projeto nº. 3031/21 intitulado: “Adesão às recomendações do Protocolo de Neutropenia Febril em pacientes pediátricos portadores de leucemia, em um centro de referência oncológico do Município de São Paulo.”

**Pesquisador Responsável:** Marjorie Vieira Batista  
**Aluna:** Jessica Talita Mariana W. Ramiero

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).**

São Paulo, 26 de maio de 2021.

Atenciosamente,

**Dra. Sandra Caires Serrano**  
**Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa**

1/1






## Página de assinaturas



**Sandra Serrano**  
 A.C. Camargo Cancer Center  
 Signatário

### HISTÓRICO

- |                         |   |   |
|-------------------------|---|---|
| 26 mai 2021<br>10:54:10 |    | Sandra Fabiana de Almeida Manzano criou este documento. (Empresa: A.C. Camargo Cancer Center, E-mail: sandra.almeida@accamargo.org.br, CPF: 275.068.538-26)                       |
| 16 jun 2021<br>10:22:16 |  | Sandra Cairns Semano (E-mail: acsmano@accamargo.org.br, CPF: 158.581.418-03) visualizou este documento por meio do IP 200.211.216.6 localizado em São Paulo - São Paulo - Brasil. |
| 16 jun 2021<br>10:22:20 |  | Sandra Cairns Semano (E-mail: acsmano@accamargo.org.br, CPF: 158.581.418-03) assinou este documento por meio do IP 200.211.216.6 localizado em São Paulo - São Paulo - Brasil.    |



Escaneie a imagem para verificar a autenticidade do documento  
 Hash SHA256 do PDF original #9a70e2e31467119258f0b1e318fd8e949669840e49b5ec653ba8000da96df10f  
<https://panel.autentique.com.br/documentos/957d6af01c0b5847274c70036be6d8c8811527f2c6f6b99ed>





## Anexo 3

Artigo científico submetido Journal of Infection and Chemotherapy.

**Adherence to the recommendations of the Febrile Neutropenia Protocol in pediatric patients with leukemia in a Brazilian Cancer Center**

Jessica Talita Mariana Wicthoff Raniero

Department of Pediatric, AC Camargo Cancer Center, R. Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade, São Paulo- SP, Brazil, 01509-010; Telephone: +55 (11) 2189- 1337; E-mail: [jessica.raniero@accamargo.org.br](mailto:jessica.raniero@accamargo.org.br)

Cecilia Maria Lima da Costa

Department of Pediatric, AC Camargo Cancer Center, R. Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade, São Paulo- SP, Brazil, 01509-010; Telephone: +55 (11) 2189-2547; E-mail: [cecilia.costa@accamargo.org.br](mailto:cecilia.costa@accamargo.org.br)

Luciana Mariano Palanch Piotto

Department of Pediatric, AC Camargo Cancer Center, R. Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade, São Paulo- SP, Brazil, 01509-010; Telephone: +55 (11) 2189- 2546. E-mail: [luciana.piotto@accamargo.org.br](mailto:luciana.piotto@accamargo.org.br)

Ivan Leonardo Avelino França e Silva

Department of Infectious Diseases and Infection Control, AC Camargo Cancer Center, R. Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade, São Paulo- SP, Brazil, 01509-010; Telephone: +55 (11) 2189-1755 or 1515; E-mail: [ivan.franca@accamargo.org.br](mailto:ivan.franca@accamargo.org.br)

Viviane Sonaglio

Department of Pediatric, AC Camargo Cancer Center, R. Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade, São Paulo- SP, Brazil, 01509-010; Telephone: +55 (11) 2189- 2549; E-mail: [viviane.sonaglio@accamargo.org.br](mailto:viviane.sonaglio@accamargo.org.br)

Marjorie Vieira Batista

Department of Infectious Diseases and Infection Control, AC Camargo Cancer Center, R. Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade, São Paulo- SP, Brazil, 01509-010; Telephone: +55 (11) 2189-1755 or 1515; E-mail: [marjorie.batista@accamargo.org.br](mailto:marjorie.batista@accamargo.org.br)

**Corresponding author:** Marjorie Vieira Batista, Department of Infectious Diseases and Infection Control, AC Camargo Cancer Center, R. Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade, São Paulo- SP, Brazil, 01509-010; Telephone: +55 (11) 2189-1755 or 1515; E-mail: [marjorie.batista@accamargo.org.br](mailto:marjorie.batista@accamargo.org.br)

#### ICMJE DISCLOSURE FORM

**Date:** 11/17/2023

**Your Name:** Marjorie Vieira Batista

**Manuscript Title:** Adherence to the recommendations of the Febrile Neutropenia Protocol in pediatric patients with leukemia in a Brazilian Cancer Center

**Manuscript Number (if known):** [Click or tap here to enter text.](#)

In the interest of transparency, we ask you to disclose all relationships/activities/interests listed below that are related to the content of your manuscript. “Related” means any relation with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the manuscript. Disclosure represents a commitment to transparency and does not necessarily indicate a bias. If you are in doubt about whether to list a relationship/activity/interest, it is preferable that you do so.

The author’s relationships/activities/interests should be defined broadly. For example, if your manuscript pertains to the epidemiology of hypertension, you should declare all relationships with manufacturers of antihypertensive medication, even if that medication is not mentioned in the manuscript.

In item #1 below, report all support for the work reported in this manuscript without time limit. For all other items, the time frame for disclosure is the past 36 months.

	<b>Name all entities with whom you have this relationship or indicate none (add rows as needed)</b>	<b>Specifications/Comments (e.g., if payments were made to you or to your institution)</b>						
<b>Time frame: Since the initial planning of the work</b>								
<b>1</b>	All support for the present manuscript (e.g., funding, provision of study materials, medical writing, article processing charges, etc.) <b>No time limit for this item.</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 70%;">AC Camargo Cancer Center: study materials</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Editage: English language editing</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: right;"><small>Click the tab key to add additional rows.</small></td> </tr> </table>	AC Camargo Cancer Center: study materials		Editage: English language editing		<small>Click the tab key to add additional rows.</small>	
AC Camargo Cancer Center: study materials								
Editage: English language editing								
<small>Click the tab key to add additional rows.</small>								
<b>Time frame: past 36 months</b>								
<b>2</b>	Grants or contracts from any entity (if not indicated in item #1 above).	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						



	Name all entities with whom you have this relationship or indicate none (add rows as needed)	Specifications/Comments (e.g., if payments were made to you or to your institution)						
3	Royalties or licenses	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b> <table border="1" data-bbox="475 416 1050 517"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
4	Consulting fees	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b> <table border="1" data-bbox="475 663 1050 786"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
5	Payment or honoraria for lectures, presentations, speakers bureaus, manuscript writing or educational events	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b> <table border="1" data-bbox="475 880 1050 981"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
6	Payment for expert testimony	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b> <table border="1" data-bbox="475 1227 1050 1328"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
7	Support for attending meetings and/or travel	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b> <table border="1" data-bbox="475 1440 1050 1541"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
8	Patents planned, issued or pending	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b> <table border="1" data-bbox="475 1659 1050 1760"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						
9	Participation on a Data Safety Monitoring Board or Advisory Board	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b> <table border="1" data-bbox="475 1879 1050 1980"> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table>						

		<b>Name all entities with whom you have this relationship or indicate none (add rows as needed)</b>	<b>Specifications/Comments (e.g., if payments were made to you or to your institution)</b>
<b>10</b>	Leadership or fiduciary role in other board, society, committee or advocacy group, paid or unpaid	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b>	
<b>11</b>	Stock or stock options	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b>	
<b>12</b>	Receipt of equipment, materials, drugs, medical writing, gifts or other services	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b>	
<b>13</b>	Other financial or non-financial interests	<input checked="" type="checkbox"/> <b>None</b>	

**Please place an “X” next to the following statement to indicate your agreement:**

I certify that I have answered every question and have not altered the wording of any of the questions on this form.

**Abstract:** Patients with acute leukemia are susceptible to infection during chemotherapy, primarily febrile neutropenia (FN). Non compliance with the FN protocol often lead to excessive antibiotic use, resulting in multidrug-resistant (MDR) bacteria and an increased mortality risk. This study aims to determine the current rates of inappropriate empirical antibiotic treatment (IEAT) during FN episodes and identify the risk factors associated with mortality. A retrospective study was conducted from January 1, 2010, to December 31, 2020, involving a cohort of subjects under 18 years old, diagnosed with acute leukemia and FN at the AC Camargo Cancer Center. The study identified 329 FN episodes in 84 patients. The overall IEAT rate was 130 (40%) episodes, justified at three evaluation moments in the FN protocol. The primary reasons for IEAT were: at 24 -72 hours the antibiotic was inadequate in negative cultures, without de-escalated in 39 (78%) episodes or was not removed in 83 (62%) episodes. At 96 hours, in cases with fever, antifungal treatment was not combined with antimicrobial therapy in 39 (78%) episodes. Bloodstream infection (BSI) was observed in 73 (77%) episodes. The main risk factors associated with mortality were acute myeloid leukemia, age over 13 years old and BSI. While IEAT was not directly linked to mortality in this study, it is widely recognized that prolonged and unnecessary antibiotic use is associated with raise of MDR and increased economic burden.

**Keywords:** Acute leukemia. Febrile neutropenia. Inappropriate empirical antibiotic treatment. Pediatric.

## Introduction

Cancer ranks as one of the primary causes of pediatric mortality globally,[1] with acute leukemias (AL) constituting the predominant diagnosis within this age group.[1,2]

Pediatric patients with hematologic cancer are more susceptible to infections and febrile neutropenia (FN) following chemotherapy. This increased vulnerability is due to prolonged and frequent hospitalizations, drug-induced immunosuppression, colonization by multidrug-resistant (MDR) bacteria, and the use of devices like venous catheters that disrupt the body's natural defense barriers. [2]

Mucositis, a deterioration of the gastrointestinal (GI) mucosal barrier following chemotherapy, is primarily responsible for the translocation of gram-negative bacilli (GNB) into the bloodstream, leading to bloodstream infection (BSI) [3] during the neutropenic period. [4] The most prevalent BSI associated with GNB infection in this context is the mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection (MBI-LCBI), [2,5] which can involve susceptible, sensitive, or MDR bacteria. [6] Conversely, recent data indicate an increasing identification of gram-positive cocci (GPC) in patients with bacteremia.[7] Additionally, there is a heightened risk for invasive fungal infections, especially in patients experiencing prolonged neutropenia. [3,8]

Currently, there is no established scoring system for assessing the severity risk of FN in the pediatric population. [2,7] However, we have stratification strategies to identify low or high risk for FN. [2,7] An Australian study presents criteria for identifying pediatric patients with FN and a risk stratification model that predicts microbiologically documented infection Predicting Infectious Complications in Children with Cancer. [9] The United Kingdom's National Institute for Excellence in Health and Care classifies each episode of FN as a fever with neutrophils  $< 500$  cells/mm<sup>3</sup> or neutropenia with a fever lasting more than five days, indicating a risk for invasive fungal infection. [3] The classifications are based on guidelines.<sup>10,11</sup> The primary criterion for initiating the FN protocol is post-chemotherapy neutropenia associated with a fever, as per the guidelines. [10,11] Initial screening is conducted based on physical examination and vital signs, [4,12] and broad-spectrum antibiotics are administered and adjusted according to clinical follow-up and cultures results. [7,13,14]

In the past decade, the approach to managing infections in neutropenic populations has evolved. Consequently, international clinical guidelines recommending adequate empirical antibiotic treatment in pediatric neutropenic settings have become essential.[10,12] These

guidelines could potentially be associated with improved survival rates, reduced bacteremia, ventilator-associated pneumonia, BSI,[15] septic shock, and mortality.[14-16]

Inappropriate empirical antibiotic treatment (IEAT) is characterized by a delay in the initiation of empirical antibiotic treatment exceeding 60 minutes,[8,13,17] the use of antibiotics that are not suitable according to positive cultures,[12] and improper antibiotic de-escalation or escalation as per stewardship program.[18] For patients with prolonged FN who do not respond to antibacterial treatment within 96 hours, [10,18] the consideration of mold-active antifungal treatment is recommended. [18]

Moreover, the swift and accurate identification of clinical deterioration by a rapid response team (RRT), composed of a doctor, nurse, and physiotherapist, [19] mitigates the extended use of antibiotics, [13] reduces the risk of sepsis, fosters discussions, and could potentially lower the mortality risk.[19]

It is crucial to adhere to current guidelines to minimize inappropriate antimicrobial use, antibiotic resistance, and excessive economic burden.[20,21] Ideally, this involves revisiting the protocol for re-evaluation, ensuring proper dosing, determining the optimal duration of treatment, and adjusting the antibiotic based on culture results and clinical follow-up.[20]

This study aimed to enhance adherence to the FN guideline by determining the rates and primary causes of IEAT during FN episodes [11] and identifying the risk factors associated with mortality.

## **Materials and Methods**

A cohort retrospective, unicentric cohort study was conducted at the A. C. Camargo Cancer Center (ACCCC) in São Paulo, Brazil, from January 2010 to December 2020. Clinical and laboratory data were extracted from electronic medical records. All data were subsequently recorded on the REDcap online platform, following approval from the local research committees (protocol number, 3031/21). The Institutional Review Board waived the requirement for obtaining informed consent.

Data were analyzed in accordance with the prevailing international pediatric FN protocol[10] to confirm adherence to the appropriate empirical antibiotic treatment (AEAT) or IEAT. The inclusion criteria encompassed patients under 18 years old with FN, undergoing treatment for AL, and presenting a body temperature  $\geq 37.8$  °C [6] and an absolute neutrophil count of  $< 1000$  cells/mm<sup>3</sup>. Alternatively, the exclusion criteria included patients not

undergoing chemotherapy or palliative care, those receiving chemotherapy treatment at an external institution, and instances of duplicated medical records.

The variables of interest included demographic data, the specific antimicrobial drug used, the time taken to initiate antimicrobial treatment, readmission within 72 hours, treatment outcome (either success or failure), and the date of the last follow up. The clinical outcome, which could be either survival or death, was also considered. Additional variables included the date of the last chemotherapy session, complete blood count, vital signs, presence of mucositis, laboratory data, and the infectious disease workup conducted at FN admission.

To enhance accuracy regarding the non-adherence to the FN protocol,[10] we have stratified the protocol into three distinct moments.

**First moment:** To start empirical antibiotic at zero hours according to the FN protocol[10];

**Second moment:** To assess the treatment of FN between 24- 72 hours, depending on the results. If the cultures return negative and there is no other reason for GPC coverage (such as a skin or soft tissue infection), it should be discontinued. Similarly, if the patient has recovered from neutropenia, the antibiotic should also be discontinued. However, if cultures are positive, the initial antibiotic should either be adjusted or remain unchanged;

**Third moment:** To reassess the treatment for FN after 96 hours, based on the results of fungal biomarkers and imaging, if deemed routine in service, as depicted in Figure 1.

We considered AEAT if all of the three moments of evaluation were followed, and we considered IEAT if one or more of the three moments were not followed; if IEAT was present in any of the three moments, the global assessment was deemed as IEAT.

We investigated the relationship between various variables. Categorical variables were represented by counts and percentages, whereas continuous variables were expressed as means. The Chi-square test was used to compare the distribution of categorical variables, and the *Student's* t-test was used for continuous variables. All tests were two-sided with a significance level set at 0.05. Risk factors identified in univariate analyses with a p-value of 0.2 or less were included in the multiple logistic regression. The most suitable model was chosen using a stepwise selection process. Consequently, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were considered. A p-value of 0.05 or less was deemed significant. All analyses were conducted using IBM SPSS software, version 25.

## Results

In the evaluated patient population, 84 individuals met the inclusion criteria, accounting for 329 episodes of FN. Table 1 presents the demographic and clinical characteristics, segmented by the global assessment of 130 (40%) IEAT episodes and 199 (60%) AEAT episodes. A higher proportion of female 76 (58%) and patients with mucositis 26 (20%) were identified. The median neutrophil count was slightly lower at 200 cells/mm<sup>3</sup> (0-960), and there was a trend toward higher readmission within 72 hours post-discharge in the IEAT arm 11 (8%). The AEAT arm demonstrated a higher proportion of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) 162 (81%), with 183 (92%) episodes occurring in the emergency/intensive care unit. A very high proportion of BSI was observed 66 (33%) along with a trend toward respiratory tract infections 16 (8%) and other infections 13 (6%).

Table 2 presents, the etiologic agents isolated from IEAT and AEAT. In 329 episodes of FN with BSI, we identified 87 types of infection. A higher proportion of these were GNB, with 43 (49%) instances, including *E. coli* 18 (21%), *Klebsiella* spp 20 (23%) and *Pseudomonas aeruginosa* 5 (6%). This was compared to GPC, which accounted for 20 (23%) instances, including *Staphylococcus* spp 14 (16%) and *Enterococcus* spp 6 (7%). We observed a higher number of AEAT, 77 (89%) compared to IEAT, 10 (11%), with GNB and GPC following the same distribution across both. All *Pseudomonas aeruginosa* with 5 (6%) and *Enterococcus* spp with 6 (8%) infections were found in the AEAT group. Additionally, other microorganisms accounted for 15 (17%) instances, including *Streptococcus* spp 10 (11%), *Bacillus subtilis* 2 (2%), *Kocuria* spp 2 (2%) and *Corynebacterium* sp 1 (1%). Fungi were also identified, accounting for 9 (10%) instances, including *Candida* spp 5 (6%), *Kodamea ohmeri* 2 (2%), *Fusarium* spp 1 (1%) and *Aspergillus* spp 1 (1%). All these microorganisms were found in higher proportions in AEAT.

Figure 2 provides a detail breakdown of the reasons for IEAT at each evaluation moment. At the initial moment of the FN protocol, out of 329 episodes, 8 (2%) were identified as lacking appropriate GPC coverage. In the second moment, out of 279/329 (85%) episodes, with a positive culture the antibiotic was deemed inadequate in 10 (11%) cases. Among 184/279 (66%) episodes with a negative culture, the antibiotic was not de-escalated in 39 (78%) cases and was not removed in 83 (62%) cases. Finally, in the third moment of the FN protocol, out of 50/329 (15%) episodes, 39/50 (78%) episodes of prolonged fever with a negative culture did not receive empirical antifungal treatment.

Table 3 presents a simple and multiple analysis of risk factors for mortality in 84 patients with FN. The simple analysis identified independent risk factors such as patients aged over 13 years (OR, 8.9; 95% CI, 1.7 to 45.9  $p=0.02$ ), the presence of comorbidities (Systemic arterial hypertension and Diabetes *mellitus*) (OR, 9.9; 95% CI, 1.3 to 73.3  $p=0.02$ ), and BSI (OR, 7.6; 95% CI 1.4 to 42.6  $p=0.02$ ). The multiple analyses indicated independent risk factors for mortality as age over 13 years (OR, 29.5; 95% CI, 1.3 to 676.5  $p=0.03$ ), BSI (OR, 80.8; 95% CI, 2.4 to 2704.0  $p=0.02$ ), and a trend toward acute myeloid leukemia (OR, 11.7; 95% CI, 0.8 to 173.7  $p=0.07$ ).

## Discussion

This study delineates the IEAT rates of the FN protocol in pediatric patients with AL in accordance with the prevailing international pediatric FN guideline.[10] It provides a detailed account of each episode's clinical and demographic characteristics and elucidates why 130 (40%) were deemed inappropriate. Furthermore, we identify risk factors correlated with increased mortality.

In the present study, we examined 329 episodes of FN. As depicted in Table 1, 169 (51%) involved female patients, with a significant proportion of 76 (58%) in the IEAT arm, compared to the male patients ( $p=0.04$ ). Prior research has indicated minor differences in gender distribution with a mixed proportion of female and male patients.[2,6,22,23] It is plausible that such variations could be associated with the type of cancer.[24,25]

We identified mucositis in 49 out of 329 (15%) cases, with a higher proportion, 26 (20%) in the IEAT group, as shown in Table 1. There is a dearth of studies investigating mucositis in relation to IEAT. A Brazilian study revealed that 22 (10.4%) of FN episodes were associated with BSI and mucositis.[6] However, no studies have drawn comparisons between mucositis in IEAT and AEAT. We hypothesize that patients with severe clinical status are more likely to have IEAT. While mucositis could potentially increase the risk of BSI, it is widely recognized that only a minority will have microbiological identification, which would lead to an appropriate adjustment of antibiotics.[5,6,18]

Conversely a higher proportion of ALL to AEAT was identified, as shown in Table 1. According to various studies, over 50% of pediatric tumors were AL,[18,24,26] particularly ALL.[26] Understanding the local population can assist in selecting the appropriate antibiotic and therapy.[2,26,27] A similar proportion was observed in a Mexican study where 84 (20.8%)



FN episodes resulted in bacteremia and/or septic shock in the emergency/intensive care unit.[14] This suggests that neutropenic patients are at a higher risk of infection, and prompt identification and application of the protocol can enhance AEAT rates.[4,7] As illustrated in Table 1, only 7 out of 73 (10%) episodes with IEAT had BSI,  $p < 0.001$ , mirroring the results of an Italian study, which reported 19 (12.3%).[26] The management of FN becomes more straightforward when there is a microbiologically documented infection.[26]

In Table 1, we observed a trend indicating a higher readmission rate within 72 hours post-discharge, with 11 (8%) in the IEAT arm. A US study reported that 18 out of 131 (14%), FN episodes with neutrophils  $< 190$  cells/mm<sup>3</sup> resulted in readmission, and 7 out of 11 (64%) readmissions were associated with BSI [26]. This suggests that irrespective of the neutrophil counts or the presence of BSI in conjunction with IEAT, the risk of readmission remained relatively low.[25,28]

Table 2 reveals that the primary etiological agents isolated were GNB, accounting for 43 (49%) instances,  $p < 0.001$ , compared to GPC, which accounted for 20 (23%) instances,  $p = 0.02$ , in BSI. These findings align with results from two studies conducted in Brazil and one in Mexico.[2,6,14] Implementing empirical treatment with GNB coverage can effectively reduce infection complications caused by BSI and increased AEAT rates.[24,26]

Figure 2, demonstrates a high adherence to the FN protocol, with nearly all episodes occurring in the first moment.[10] This is consistent with studies from Sri Lanka, Italy and Spain, where the rates surpassed 90% of FN episodes.[12,17,26] These results could be due to the recognition by oncology centers of the necessity for empirical antibiotic treatment in neutropenic patients, which helps prevent numerous complications.

In the second moment, presented in Figure 2, we examined the FN episodes in relation to the culture results. FN episodes with positive cultures to IEAT were observed in 10 out of 95 (11%) cases, a finding consistent with a similar study conducted in Italy.[26] Consequently, when antibiotics are specifically targeted toward the suspected infection site, the rates of AEAT tend to rise.[26]

The second column of the second moment in Figure 2 indicates that in instances where the infectious disease work returned with negative cultures, unnecessary coverage for GPC and GNB[3,10,29] was not de-escalated in 39 out of 50 (78%) cases. The final column reveals that the antibiotic was not removed in 83 out of 134 (62%) cases. This contrasts with data from the study group in Europe and Asia, where the ATB was de-escalated in 143 out of 186 (76.7%) cases and was removed in 17.6% of cases.[30] Consequently, the possibility of early hospital

discharge is enhanced, helping to avoid extended hospital stays and associated economic burden.[18,20,22,31,32]

The third moment presented in Figure 2 reveals a significant proportion, with 39 (78%) episodes where the antifungal treatment was not incorporated into the therapeutic regimen. While there is no comparable data in existing literature the 8<sup>th</sup> European Conference<sup>33</sup> and American Guideline[10,27] recommend the use of empirical antifungal therapy for patients at high risk of invasive fungal disease. This recommendation applies particularly to those who continue to exhibit fever after 96 hours of a broad spectrum of antibiotic treatment.[10,33] The efficacy of biomarkers, such as the galactomannan assay, remains underfined in pediatric patients.[33] The guidelines suggest that there is insufficient data to warrant routine indication.[10,27] Furthermore, the positive predictive values of chest CT scans in pediatric patients remain uncertain due to the use of antifungal prophylactic agents (used in acute myeloid leukemia or prolonged FN, or previous FN).[33] Consequently, the use of empirical antifungals at the third moment, without galactomannan screening and tomography, is considered an acceptable practice in the pediatric population.[33]

Recent studies have consistently demonstrated that discontinuing antibiotics after negative cultures and bone marrow recovery, particularly when the patient has been fever-free for more than 24 hours, is both safe and effective.[10,25,30,34] IEAT may be due to an excess of antibiotics, which can alter the natural gut microbiota[23,24,35] or lead to MDR infections.[31] The Pediatric Antimicrobial Stewardship Program [34,36] has proven effective in managing episodes of FN with both negative and positive cultures, [35,37] particularly in reducing the use of carbapenem [22,37-39] and vancomycin. [29,34,37-39] Furthermore, this approach can potentially impact underlying disease outcomes[24] and reduce prolonged hospitalizations, thereby alleviating the associated economic burden.[16,17,20,22]

Table 3 identifies the risk factors for death in patients with FN, which may be related to age, comorbidity, and BSI in a simple analysis. Although we lack data for age comparison, we found the presence of comorbidities escalates the risk of complications during the FN period[3,7]. A systematic review of the literature to evaluate a understanding of FN risk factors found, the older age, poor performance status, advanced disease and certain comorbidities. [40] Furthermore, studies from Spain and Turkey have associated BSI with a high risk of septic shock, particularly when compounded by IEAT.[12,16,21] Conversely, in a multiple analysis, we identified age, BSI and a trend toward acute myeloid leukemia. The majority of studies indicated higher mortality risk among patients with BSI, MDR and IEAT.[2,3,6,26] The

presence of BSI not only increases the risk of septic shock and prolonged intensive care unit stays but also consequently heightens the risk of death.[20,26]

While the IEAT did not correlate with patient mortality in this study, it remains crucial to de-escalate and discontinue the antibiotic, incorporating antifungal therapy when indicated. Early and safe discharge can reduce hospitalization duration, mitigate excessive economic burden, and prevent unnecessary exposure to various infectious agents, in addition to dysbiosis of the intestinal microbiota. Consequently, we propose that the long-term effect of the rise in MDR may lead to an increase in mortality rates within this population. This is because neutropenic patients with MDR in BSI have a high likelihood of death due to therapeutic failure.

The limitations of this study include its small sample size, inclusion of only one center, and its retrospective nature which could limit the extrapolation of our results. However, our study was conducted exclusively in a cancer center, focusing on patients with FN post-chemotherapy, preserving our findings' potential application in similar population in other cancer centers. Our results indicate that overuse of antibiotics can lead to both an economic burden and MDR. The subsequent phase of our research will explore the correlation between early desospitalization, the avoidance of readmission, and MDR.

### **Acknowledgments**

We would like to thank Editage ([www.editage.com](http://www.editage.com)) for English language editing.

### **Conflicts of Interest Statement and/or Funding/Support Statement**

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper. This research did not receive any financial support for its preparation.

### **References**

- [1] Saraiva DdCA, Santos SdS, Monteiro GTR. Leukemia mortality trends in children and adolescents in Brazilian state capitals: 1980-2015. *Serv. Saúde.* 2018;27(3) <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000300004>. [accessed 03 November 2022].
- [2] Janssen KP, Valette COS, Silva ARA, Ferman SE. Evaluation of risk stratification strategies in pediatric patients with febrile neutropenia. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(3):302-8. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.05.002>. [accessed 03 November 2022].

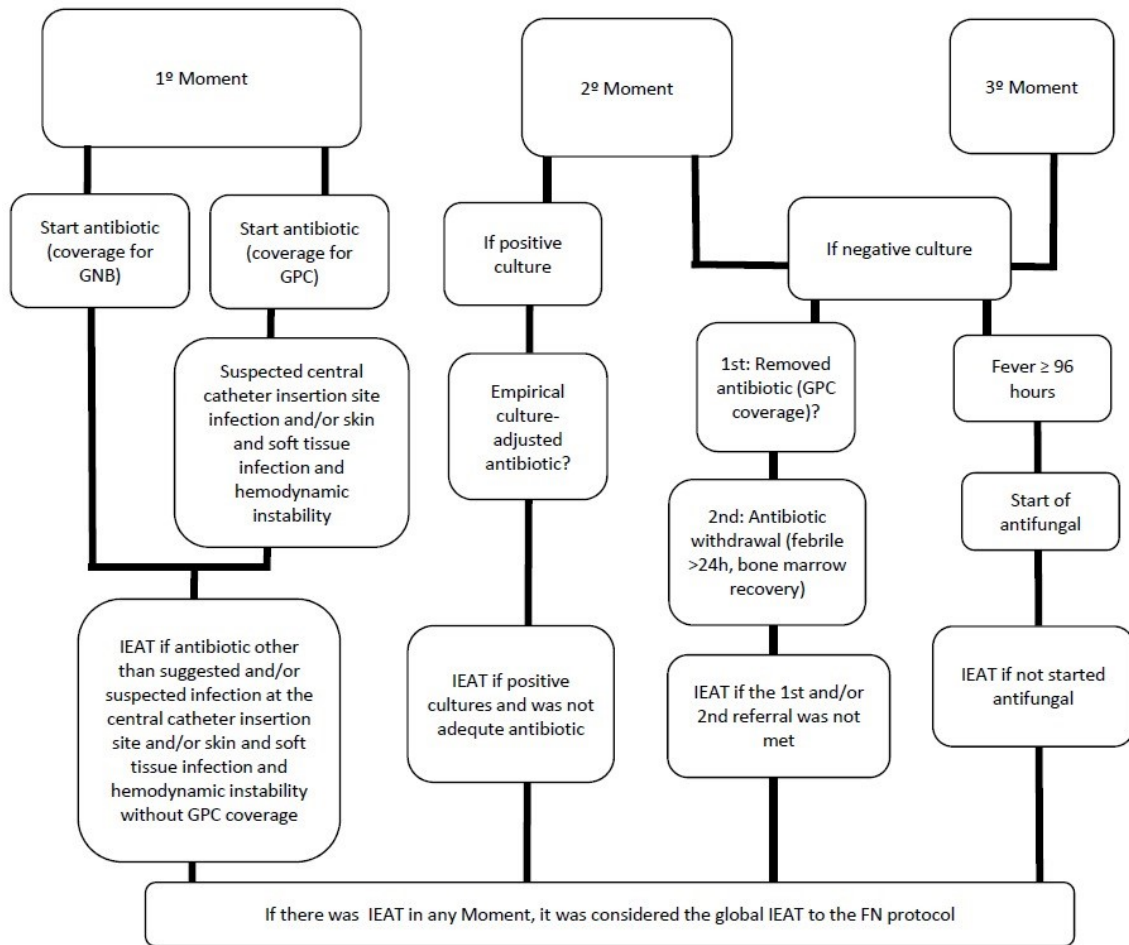
- [3] Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2020;30(3):93-7. <http://doi:10.1016/j.paed.2019.12.002>. [accessed 03 November 2022].
- [4] Jansma B, Vakkalanka P, Talan DA, Negaard B, Faine BA. Guideline adherence for the management of emergency department patients with febrile neutropenia and no infection source: Is there room for improvement? *J Oncol Pharm Pract*. 2020 September; 26(6):1382-9. <https://doi:10.1177/1078155219896396>. [accessed 03 November 2022].
- [5] Hakim H, Billet AL, Xu J, Tang L, Richardson T, Winkle C, et al. Mucosal barrier injury-associated bloodstream infections in pediatric oncology patients. *Pediatric Blood Cancer*. 2020;67(8):e28234. <https://doi:10.1002/pbc.28234>. [accessed 01 August 2022].
- [6] Lima MAF, Rodrigues KE dS, Vanucci MF, Silva PLLd, Baeta T, Oliveira IA. et al. Bloodstream infection in pediatric patients with febrile neutropenia induced by chemotherapy. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023 april-june;45(2):170-5. <https://doi:10.1016/j.htct.2021.08.005>. Epub 2021 22 november. [accessed 01 August 2022].
- [7] Pulcini C.D, Maurer SH. Emergency management of fever and neutropenia in children with cancer: A review. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021 december; 50:693-8. <https://doi:10.1016/j.ajem.2021.09.055>. Epub 2021 28 september. [accessed 2022 01 August].
- [8] Morgan JE, Phillips B, Haeusler GM, Chisholm JC. Optimising antimicrobial selection and duration in the treatment of febrile neutropenia in children. *Infect Drug Resist*. 2021;14:1283. <https://doi:10.2147/IDR.S238567>. [accessed 05 December 2022].
- [9] Haeusler GM, Lourenco RdA, Clark H, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE. et al. Diagnostic yield of initial and consecutive blood cultures in children with cancer and febrile neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 ;10(2):125-0. <https://doi:10.1093/jpids/piaa029>. [accessed 05 December 2022].
- [10] Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M. et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2082-94. <https://doi:10.1200/JCO.2016.71.7017>. [accessed 05 December 2022].
- [11] Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Ammann RA, Garcia-Vidal C. et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021 june; 22(6):e270-e280. [https://doi:10.1016/S1470-2045\(20\)30725-7](https://doi:10.1016/S1470-2045(20)30725-7). Epub 2021 31 march. [accessed 05 December 2022].
- [12] Martinez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Cardozo C, Albasanz-Puig A, Marco F. et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis*. 2020;70(6):1068-4. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz319>. [accessed 01 August 2022].
- [13] Gonzalez ML, Aristizabal P, Loera-Reyna A, Torres D, Ornelas-Sánchez M, Nuño-Vazquez L. The Golden Hour: Sustainability and Clinical Outcomes of Adequate Time to Antibiotic Administration in Children with Cancer and Febrile Neutropenia in Northwestern Mexico. *JCO Glob Oncol*. 2021 may;7:659-70. <https://doi:10.1200/GO.20.00578>. [accessed 01 August 2022].
- [14] Avilés-Robles M, Schnur JJ, Dorantes-Acosta E, Márquez-González H, Ocampo-Ramírez LA, Chawla NV, et al. Predictors of Septic Shock or Bacteremia in Children Experiencing Febrile Neutropenia Post-Chemotherapy. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2022 5 december;11(11):498-3. <https://doi:10.1093/jpids/piac080>. [accessed 01 August 2022].
- [15] Carrara E, Mical P, Pfeffer I, Zusman O, Leibovici L. Determinants of inappropriate empirical antibiotic treatment: systematic review and meta-analysis. *Internacional Journal of Antimicrobial Agents* 2018 april;51(4):548-553. <https://doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.12.013>. Epub 2017 23 december. [accessed 01 August 2022].

- [16] Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Garcia-Pouton N, Laporte-Amargós J, Ladino A. et al. Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients with Bloodstream Infection Presenting with Septic Shock. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022 15 february;66(2):e0174421. [https://doi: 10.1128/AAC.01744-21](https://doi.org/10.1128/AAC.01744-21). Epub 2021 29 november. [accessed 01 August 2022].
- [17] Chathuranga G, Dissanayake T, Fernando N, Wanigatunge C. Appropriateness of the Empirical Antibiotics Prescribed and Their Concordance with National Guidelines for Three Selected Infections among Cancer Patients in a Tertiary Care Centre in Sri Lanka. *International Journal of Microbiology*. 2021 28 september:7572215. [https://doi: 10.1155/2021/7572215](https://doi.org/10.1155/2021/7572215). eCollection 2021. 2021. [accessed 01 August 2022].
- [18] Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 december;17(12):983-995. [https://doi: 10.1080/14787210.2019.1573670](https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1573670). Epub 2019 11 march. [accessed 01 August 2022].
- [19] Hao J, Huang Y, Su J, Lu Z. Emergency and rapid response systems: a bibliometric analysis. *Ann Transl Med*. 2022 march;10(6):311. [https://doi: 10.21037/atm-22-709](https://doi.org/10.21037/atm-22-709). [accessed 01 April 2023].
- [20] Sadatsharifi A, Davarpanah MA, Namazi S, Mottaghi S, Mahmoudi L. Economic Burden Of Inappropriate Empiric Antibiotic Therapy: A Report From Southern Iran. *Risk Manag Healthc Policy*. 2019 12 december;12:339-8. [https://doi: 10.2147/RMHP.S222200](https://doi.org/10.2147/RMHP.S222200). eCollection 2019. [accessed 10 June 2023].
- [21] Mimaroglu E, Çitak EÇ, Kuyucu N, Arslan G. et al. Çocukluk çağı nötropenik ateş ataklarında LightCycler® SeptiFast testinin tanısal doğruluğu [Diagnostic accuracy of the LightCycler® SeptiFast assay in the childhood febrile neutropenia]. *Mikrobiyol Bul. Mikrobiyol Bul*. 2017 October;51(4):317-28. [https://doi: 10.5578/mb.61826](https://doi.org/10.5578/mb.61826). [accessed 01 August 2022].
- [22] Monster MB, Vissing NH, Schoder H, Grosen D, Rosthoj S, Frimodt-Moller N. et al. Meropenem to Children With Febrile Neutropenia Induces Monoresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(8):783-87. [https://doi: 10.1097/MPH.0000000000001713](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001713). [accessed 01 August 2022].
- [23] Das A, Trehan A, Bansal D. Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia. *Indian Pediatr*. 2018 october;15;55(10):859-4. Epub 2018 13 june. PMID: 29941699. [accessed 01 August 2022].
- [24] Rajagopala SV, Singh H, Yu Y, Zabokrtsky KB, Torralba MG, Moncera KJ, et al. Persistent Gut Microbial Dysbiosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) During Chemotherapy. *Microb Ecol*. 2020 may;79(4):1034-3. [https://doi: 10.1007/s00248-019-01448-x](https://doi.org/10.1007/s00248-019-01448-x). Epub 2019 21 november. [accessed 01 August 2022].
- [25] Huschart E, Ducore J, Chung J. Assessing Safe Discharge Criteria for Pediatric Oncology Patients Admitted for Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021 1 august;43(6):e880-e885. [https://doi: 10.1097/MPH.0000000000002074](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002074). [accessed 01 August 2022].
- [26] Mattei D, Baretta V, Mazzariol A, Maccacaro L, Balter R, Zaccaron A. Characteristics and Outcomes of Bloodstream Infections in a Tertiary-Care Pediatric Hematology-Oncology Unit: A 10-Year Study. *J Clin Med*. 2022 8 february;11(3):880. [https://doi: 10.3390/jcm11030880](https://doi.org/10.3390/jcm11030880). [accessed 15 March 2023].
- [27] Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, Patel P, Phillips R, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(9):1774-785. [https://doi: 10.1200/JCO.22.02224](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02224). [accessed 05 May 2023].

- [28] Kim JH, Kim TS, Chang E, Kang CK, Choe PG, Kim NJ, et al. Effectiveness of antimicrobial stewardship programmes based on rapid antibiotic susceptibility testing of haematological patients having high-risk factors for bacteraemia-related mortality: a post-hoc analysis of a randomised controlled trial Randomized Controlled Trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;60(1):106604. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106604>. [accessed 10 November 2022].
- [29] Kobayashi R, Matsushima S, Daiki HD, Sano H, Suzuki D, Kishimoto K, et al. Analysis of antibiotics discontinuation during bone marrow suppression in childhood, adolescent and young adult patients with febrile neutropenia *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(6):1056-0. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.07.014>. [accessed 10 September 2023].
- [30] Verlinden A, Jansens H, Goossens H, Anguille S, Berneman ZN, Schroyens, et al. Safety and Efficacy of Antibiotic De-escalation and Discontinuation in High-Risk Hematological Patients With Febrile Neutropenia: A Single-Center Experience. *Open Forum Infect Dis*. 2021 december;9(3):ofab624. <https://doi:10.1093/ofid/ofab624>. eCollection 2022 march. [accessed 01 August 2022].
- [31] Balaban NQ, Helaine S, Ackermann M, Aldriedge B, Anderson DI, Brynildsen MP. et al. Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence. *Nature Reviews Microbiology*. 2019; 17(7):441-8. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0196-3>. [accessed 03 November 2022].
- [32] Karandikar MV, Milliren CE, Zaboulian R, Peiris P, Sharma T, Place AE, et al. Limiting Vancomycin Exposure in Pediatric Oncology Patients With Febrile Neutropenia May Be Associated With Decreased Vancomycin-Resistant Enterococcus Incidence. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 17 september;9(4):428-6. <https://doi:10.1093/jpids/piz064>. [accessed 01 August 2023].
- [33] Groll AH, Pana D, LANternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D. et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *The Lancet Oncology*. 2021 june;22(6):e254-e269. [https://doi:10.1016/S1470-2045\(20\)30723-3](https://doi:10.1016/S1470-2045(20)30723-3). Epub 2021 31 de março. [accessed 10 June 2023].
- [34] Klatte JM. Pediatric Antimicrobial Stewardship Programs: Current Perspectives. *Pediatric Health Med Ther*. 2020 21 july;11:245-5. <https://doi:10.2147/PHMT.S224774>. eCollection 2020. [accessed 05 December 2022].
- [35] Bossú G, Sario Rdi, Argentiero A, Esposito S. Antimicrobial Prophylaxis and Modifications of the Gut Microbiota in Children with Cancer. *Antibiotics (Basel)*. 2021 3 february;10(2):152. <https://doi:10.3390/antibiotics10020152>. [accessed 05 December 2022].
- [36] Gerber JS, Jackson MA, Tamma PD, Zaoutis TE. Policy Statement: Antibiotic Stewardship in Pediatrics. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2021 28 may;10(5):641-9. <https://doi:10.1093/jpids/piab002>. [accessed 05 April 2023].
- [37] Contejean A, Chentouh R, Alviset S, Grignano E, Gastli N, Casetta A, et al. Antimicrobial stewardship in high-risk febrile neutropenia patients. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):52. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01084-0>. [accessed 15 March 2023].
- [38] Webb BJ, Majers J, Healy R, Jones PB, Butler AM, Snow G, et al. Antimicrobial Stewardship in a Hematological Malignancy Unit: Carbapenem Reduction and Decreased Vancomycin-Resistant Enterococcus Infection. *Clin Infect Dis*. 2020 14 august;71(4):960-7. <https://doi:10.1093/cid/ciz900>. 2020;71(4):960-7. [accessed 15 March 2023].
- [39] O'Horo J, Marcellin JR, Saleh OMA, Barwise AK, Odean PM, Rivera CG, et al. Standardizing Febrile Neutropenia Management: Antimicrobial Stewardship in the Hematologic Malignancy Population. *J Oncol Pract*. 2019 september;15(9):e843-e848. <https://doi:10.1200/JOP.18.00775>. Epub 2019 19 july. [accessed 01 August 2022].

[40] Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 june;90(3):190-9. [http://doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.12.006](http://doi:10.1016/j.critrevonc.2013.12.006). Epub 2013 12 december. [accessed 20 August 2022].

**Figure 1.** IEAT classification flowchart in the FN protocol.



GNB, Gram-negative bacilli; GPC, Gram-positive cocci; IEAT, Inappropriate empirical antibiotic therapy; FN, Febrile neutropenia.



**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of 329 episodes of FN.

	<b>N</b>	<b>IEAT</b>	<b>AEAT</b>	<b>P value</b>
<b>N (%)</b>	329 (100)	130 (40)	199 (60)	0.33
<b>Age (median)</b>	329	7 (0-17)	5 (0-17)	0.36
<b>Gender</b>				0.04
Female	169 (51)	76 (58)	93 (47)	
Male	160 (49)	54 (42)	106 (53)	
<b>Baseline disease (AL)</b>				0.02
Lymphoid	249 (76)	87 (67)	162 (81)	
Myeloid(a)	80 (24)	43 (33)	37 (19)	
<b>Comorbidity conditions</b>				
Systemic arterial hypertension	10 (3)	4 (3)	6 (3)	1
Diabetes <i>mellitus</i>	9 (3)	6 (5)	3 (1)	0.16
<b>Clinical manifestations</b>				
Septic shock at onset	42 (13)	15 (12)	27 (14)	0.71
<b>Toxicity</b>				
Mucositis	49 (15)	26 (20)	23 (12)	0.05
<b>FN protocol start unit</b>				0.05
Emergency/ Intensive care unit	292 (89)	109 (84)	183 (92)	
Pediatric room	36 (11)	20 (16)	16 (8)	
<b>Median (neutrophils cell/mm<sup>3</sup>)</b>		200 (0-960)	220 (0-990)	0.04
<b>Site of infections</b>				
BSI	73 (22)	7 (5)	66 (33)	< 0.001
Respiratory tract	18 (5)	2 (2)	16 (8)	0.09
Others	17 (5)	4 (3)	13 (6)	0.09
<b>Readmission within 72 hours after discharge</b>	19 (6)	11 (8)	8 (4)	0.09

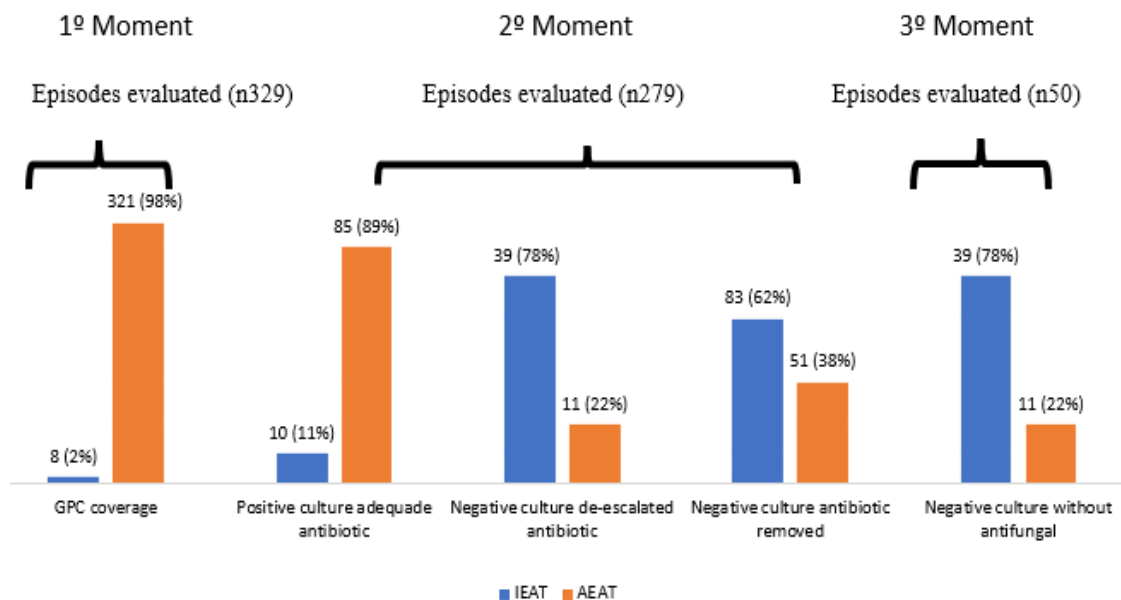
FN, Febrile neutropenia; IEAT, Inappropriate empirical antibiotic therapy; AEAT, Appropriate empirical antibiotic therapy; AL, Acute leukemia; (a)Acute myeloid leukemia plus Acute lymphoid leukemia with myeloid; BSI, bloodstream infection.

**Table 2.** Etiologic agents isolated (n87) in BSI in FN episodes (n329)

	N	IEAT	AEAT	P value
<b>TOTAL BSI</b>	<b>87 (100)</b>	<b>10 (11)</b>	<b>77 (89)</b>	< 0.001
<b>GNB</b>	43 (49)	6 (60)	37 (48)	< 0.001
<i>Escherichia coli</i>	18 (21)	2 (20)	16 (21)	0.02
<i>Klebsiella</i> spp	20 (23)	4 (40)	16 (21)	0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (6)	0	5 (6)	0.04
<b>GPC</b>	20 (23)	2 (20)	18 (23)	0.02
<i>Staphylococcus</i> spp	14 (16)	2 (20)	12 (16)	0.08
<i>Enterococcus</i> spp	6 (7)	0	6 (8)	1
Others	15 (17)	1 (10)	14 (18)	0.04
Fungi	9 (10)	1 (10)	8 (10)	0.21

BSI, Bloodstream infection; FN, Febrile neutropenia; IEAT, Inappropriate empirical antibiotic therapy; AEAT, Appropriate empirical antibiotic therapy; GNB, Gram-negative bacilli; GPC, Gram-positive cocci.

**Figure 2.** Distribution of reasons why empirical therapy was classified as IEAT and AEAT according to three moments in FN episodes.



FN, Febrile neutropenia; GPC, Gram-positive cocci; IEAT, Inappropriate empirical antibiotic therapy; AEAT, Appropriate empirical antibiotic therapy.

**Table 3.** Risk factors for death in 84 patients with FN.

	N	Simple analysis		Multiple analysis	
		Adjusted OR (95% CI)	Pvalue	Adjusted OR (95% CI)	Pvalue
<b>N (%)</b>	84(100)				
<b>IEAT</b>	32 (38)	1.4 (0.3-6.5)	0.69		
<b>Genre</b>					
Female	45 (54)	5.5 (0.6-48.3)	0.12		
Male	39 (46)				
<b>Age</b>					
≤13 years	70 (83)				
> 13 years	14 (17)	8.9 (1.7-45.9)	0.02	29.5 (1.3-676.5)	0.03
<b>Baseline disease (AL)</b>					
Lymphoid	64 (76)				
Myeloid	20 (24)	2.6 (0.5-13.0)	0.23	11.7 (0.8-173.7)	0.07
<b>Comorbidity</b>	5 (6)	9.9 (1.3-73.3)	0.02		
<b>Mucositis</b>	10 (12)	0.6 (0.07-5.7)	0.68		
<b>Total infections</b>	33 (39)	4.4 (0.8-24.0)	0.09		
<b>BSI</b>	24 (29)	7.6 (1.4-42.6)	0.02	80.8 (2.4-2704.0)	0.02
GNB	17 (71)	0.6 (0.07-5.7)	0.68		
GPC	3 (12)	6.2 (0.5-79.3)	0.16		
<b>Septic shock at onset</b>	16 (19)	1.8 (0.3-10.2)	0.50		
<b>Neutrophils(a)</b>	33 (39)	2.2 (0.5-10.6)	0.32		

FN, Febrile neutropenia; OR, Odds ratio; CI, Confidence interval; IEAT, Inappropriate empirical antibiotic therapy; AL, Acute leukemia; BSI, bloodstream infection; GNB, Gram-negative bacilli; GPC, Gram-positive cocci. (a) Neutrophils: neutrophils lower at 100 cells/mm<sup>3</sup>.