



Perfil de utilização de antibióticos em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas em um hospital de referência em oncologia

Profile of antibiotic use in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in an oncology referral hospital

Perfil de uso de antibióticos em pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en un hospital oncológico de referencia

Francisco Assis Nascimento Pereira^{1*}, Josué da Silva Sousa², Sebastião Vieira de Moraes³, Josianne Rocha Barboza⁴, Wendell Mauro Soeiro Pantoja¹

RESUMO

Objetivo: Analisar o perfil de uso de antibióticos no Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional do Câncer (CEMO/INCA). **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, longitudinal e retrospectivo, o qual avaliou o uso de antibióticos em pacientes internados no CEMO/INCA, no município do Rio de Janeiro-RJ, no período de 1º de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2021. 101 pacientes foram incluídos no estudo com idade ≥ 18 anos. Foram coletados os dados sociodemográficos, o perfil clínico, consumo de antibióticos, esquema de antibioticoterapia e resultados microbiológicos. O consumo de antibióticos foi expresso como uma dose diária definida (DDD) por 100 leito por dias. Os dados obtidos foram analisados por estatística descritiva e qualitativa. Os resultados foram apresentados na forma de tabelas de frequência e gráficos com auxílio do programa Microsoft Excel 2013. **Resultados:** 14 medicamentos apresentaram consumo considerável, como o cefepime (1434,3 DDD/100 leito/dias) e meropeném (1350,7 DDD/100 leito/dias). O início do antibiótico foi com amplo espectro e foi possível observar a prática do descalonamento. **Conclusão:** O perfil de prescrição dos antibióticos apresenta-se dentro das diretrizes preconizadas, contribuindo para o uso racional de medicamentos e segurança do paciente, bem como para o manejo adequado das infecções.

Palavras-chave: Agentes Antibacterianos, Infecções Pós-transplante, Uso Racional, Resistência Bacteriana, Diretrizes.

ABSTRACT

Objective: To analyse the profile of antibiotic use at the Bone Marrow Transplant Centre of the National Cancer Institute (CEMO/INCA). **Methods:** This is a descriptive, longitudinal and retrospective study, which evaluated the use of antibiotics in patients admitted to CEMO/INCA, in the municipality of Rio de Janeiro-RJ, from 1st January 2020 to 31st December 2021. 101 patients aged ≥ 18 years were included in the study. Sociodemographic data, clinical profile, antibiotic consumption, antibiotic therapy regimen and microbiological results were collected. Antibiotic consumption was expressed as a defined daily dose (DDD) per 100 bed days. The data obtained was analysed using descriptive and qualitative statistics. The results were presented in the form of frequency tables and graphs using the Microsoft Excel 2013 programme. **Results:** 14 drugs showed considerable consumption, such as cefepime (1434.3 DDD/100 bed/day) and meropenem (1350.7 DDD/100 bed/day). The start of the antibiotic was broad spectrum and it was possible to observe the practice of de-escalation. **Conclusion:** The antibiotic prescription profile is within the recommended guidelines, contributing to the rational use of medicines and patient safety, as well as to the proper management of infections.

Keywords: Antibacterial Agents, Post-transplant Infections, Rational Use, Bacterial Resistance, Guidelines.

¹ Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro-RJ.

² Faculdade Anhanguera de Imperatriz. Imperatriz-MA

³ Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), São Luís - MA.

⁴ Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís - MA.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el perfil de uso de antibióticos en el Centro de Trasplante de Médula Ósea del Instituto Nacional del Cáncer (CEMO/INCA). **Métodos:** Es un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo, que evaluó el uso de antibióticos en pacientes ingresados en el CEMO/INCA, en el municipio de Río de Janeiro-RJ, del 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2021. Fueron incluidos en el estudio 101 pacientes con edad ≥ 18 años. Se recogieron datos sociodemográficos, perfil clínico, consumo de antibióticos, régimen de terapia antibiótica y resultados microbiológicos. El consumo de antibióticos se expresó como dosis diaria definida (DDD) por 100 días cama. Los datos obtenidos se analizaron mediante estadística descriptiva y cualitativa. Los resultados se presentaron en forma de tablas de frecuencias y gráficos mediante el programa Microsoft Excel 2013. **Resultados:** 14 fármacos mostraron un consumo considerable, como cefepima (1434,3 DDD/100 cama/día) y meropenem (1350,7 DDD/100 cama/día). El inicio del antibiótico fue de amplio espectro y se pudo observar la práctica de la desescalada. **Conclusión:** El perfil de prescripción antibiótica se encuentra dentro de las pautas recomendadas, contribuyendo al uso racional de los medicamentos y a la seguridad del paciente, así como al correcto manejo de las infecciones.

Palabras clave: Agentes Antibacterianos, Infecciones Postrasplante, Uso Racional, Resistencia Bacteriana, Directrices.

INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) configura-se como um procedimento terapêutico de alta complexidade, recomendado para o tratamento de um espectro abrangente de neoplasias hematológicas, como leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, bem como outras afecções hematológicas de natureza autoimune e imunodeficiências (ALATRASH G, et al., 2011; ZHANG H, et al., 2012).

Trata-se de um transplante celular, distinto dos transplantes de órgãos sólidos, como fígado ou rim, que envolvem a substituição de tecidos ou órgãos inteiros. Neste procedimento, o receptor recebe a medula óssea (possui a função de formar glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas), por meio de uma transfusão, ou seja, as células mãe ou progenitoras do sangue são colhidas do doador, colocadas em uma bolsa de sangue e transfundidas para o paciente. As células transfundidas circulam pelo sangue, se instalam no interior dos ossos, dentro da medula óssea do paciente. Depois de um período variável de tempo ocorre a "pega" da medula, quando as células do doador começam a se multiplicar, produzindo as células do sangue (MOREIRA CORGOZINHO M, et al., 2012).

Existem dois tipos de modalidades de TCTH: autólogo e alogênico. Cada uma delas ocorre de acordo com o tipo de doador de células-tronco hematopoiéticas. No TCTH autólogo, as células-tronco hematopoiéticas vêm da mesma pessoa que vai realizar o transplante, portanto o paciente é seu próprio doador. No TCTH alogênico, as células-tronco hematopoiéticas vêm de um doador que pode ou não ser parente. Em algumas circunstâncias, um pai ou filho que tenha apenas metade da correspondência também pode ser usado; isso é chamado de transplante haploidêntico (BAZINET A e POPRADI G, 2019).

Normalmente, no contexto do TCTH, as infecções são importantes causas de morbidade e mortalidade no período pós-transplante. Diferentes fatores podem contribuir para o aumento do risco de infecções, como o grau de neutropenia, diminuição das funções das células B e T, rompimento de barreiras anatômicas (mucosite, cateteres vasculares ou urinários de longa permanência) e agentes imunossupressores (BRASIL, 2012).

Algumas infecções têm como agentes causadores os bastonetes gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre outros), os quais surgem principalmente do trato gastrointestinal. Além disso, a via de entrada para cocos gram-positivos (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, entre outros) é a pele, orofaringe ou cateteres venosos centrais. Após dois meses de pós-transplante, o risco de infecção aumenta por bactérias encapsuladas, principalmente *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, que estão associadas à presença de doença crônica do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (IMATAKI O, et al., 2006; MISCH EA e ANDES DR 2019).

Diante desse cenário, o desenvolvimento de agentes antimicrobianos impactou o arsenal medicamentoso para o tratamento de doenças infecciosas e reduziu as taxas de morbimortalidade associadas às infecções bacterianas em todo o mundo. No entanto, o uso indiscriminado dessas drogas acelerou o processo natural de resistência bacteriana (VENTOLA CL, 2015).

No âmbito hospitalar, o uso irracional de antimicrobianos é provavelmente a principal causa para o surgimento e disseminação de infecções nosocomiais altamente resistentes a antibióticos, mas outros fatores podem desempenhar um papel importante: presença de pacientes imunossuprimidos altamente suscetíveis, a exemplo de pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), pacientes com câncer ou receptores de transplante e procedimentos cirúrgicos invasivos (VINCENTE JL, 2003).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso racional de medicamentos ocorre quando o paciente recebe os medicamentos apropriados para suas condições clínicas, nas doses necessárias às suas necessidades individuais, por tempo adequado e ao menor custo para si e para a população.

Além disso, a OMS recomenda a otimização da duração da escolha do antibiótico e a dose da terapia empírica, definição de diretrizes de tratamento e monitoramento sobre a resistência a medicamentos, bem como retorno à equipe de saúde sobre esses resultados (OMS, 2011).

Desse modo, o manejo adequado dos antimicrobianos para o tratamento das infecções pós-transplante é fundamental para o sucesso terapêutico do paciente, o que demonstra a importância de se estudar a forma de utilização desses medicamentos, com finalidade de promover seu uso racional, evitando assim, os problemas decorrentes da resistência bacteriana (CHO SY, et al., 2019).

Desta forma, esse trabalho propôs-se analisar o perfil de uso de antibióticos no Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional do Câncer (CEMO/INCA), verificando o correto manejo e utilização desses medicamentos, de acordo com os consensos e protocolos nacionais ou internacionais, a fim de promover o uso racional dos antibióticos e contribuir para diminuição dos problemas decorrentes das infecções pós-transplante e da resistência bacteriana.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, longitudinal e retrospectivo, que avaliou o uso de antibióticos em pacientes internados no Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional do Câncer (CEMO/INCA), no município do Rio de Janeiro-RJ.

Foram incluídos no estudo os pacientes com idade ≥ 18 anos que foram internados no Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) do INCA no período de 1º de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2021, que receberam pelo menos um tratamento com antibiótico intravenoso. Os pacientes pediátricos não foram considerados porque não existe uma DDD padrão em pediatria, visto que as doses individuais variam de acordo com o peso da criança (ANVISA, 2023).

Não fizeram parte do estudo os pacientes ambulatoriais, pois estes, após os procedimentos realizados no hospital, são encaminhados para os seus domicílios, onde seguem o tratamento. Os antibióticos de uso oral foram excluídos do estudo, pois não é possível garantir que ocorreu a administração do medicamento pelo próprio paciente.

Além disso, os pacientes com mais de uma internação no período proposto não foram considerados para o estudo, devido a necessidade de ter celeridade para coletar os dados em um curto tempo durante a residência.

Os dados sociodemográficos foram coletados pelo programa Absolute e o perfil clínico, consumo de antibióticos, esquema de antibioticoterapia e resultados microbiológicos foram coletados por meio da análise de prontuários, prescrições e informações médicas do sistema de informação hospitalar (Intranet).

O consumo de antibióticos foi expresso como uma dose diária definida (DDD) por 100 leito por dias, conforme fórmula abaixo (GOMES MJV; REIS AMM, 2001):

$$\text{DDD/100 leito/dias} = (A/B) \times (100/T \times C \times F)$$

- A=** Total do antibiótico consumido em gramas (g);
B= Dose diária padrão do antimicrobiano calculado em gramas;
T= Período de tempo de observação, em dias;
C= Total de leitos disponíveis na Unidade estudada;
F= Taxa de ocupação hospitalar no tempo observado

Para avaliação da conformidade do uso de protocolos de antibioticoterapia, utilizou-se as diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) de 2012.

Após a coleta dos dados, foi realizada uma análise estatística descritiva e qualitativa. Os resultados foram apresentados na forma de tabelas de frequência e gráficos com auxílio do programa Microsoft Excel 2013.

O presente estudo foi somente iniciado após a aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Câncer (INCA) sob os números CAAE 57453622.5.0000.5274 e Parecer 5.364.348, para que as informações coletadas tivessem a garantia de confidencialidade, privacidade e o anonimato dos sujeitos quanto aos dados sigilosos envolvidos.

RESULTADOS

Durante o ano de 2020 a 2021, foram internados 264 pacientes no setor de TCTH em um hospital de referência em oncologia, sendo excluídos 60 pacientes que tiveram mais de uma internação e 66 foram descartados, porque eram doadores de medula óssea, restando 138 pacientes na pesquisa. Deste total, 20 pacientes não estavam na faixa etária definida e 17 não faziam nenhum antibiótico intravenoso. Após todos critérios aplicados, foram analisados os dados de 101 pacientes.

Na Tabela 1, está descrito o perfil sociodemográfico dos pacientes. A quantidade de pacientes do sexo masculino foi de 54,5%, a idade média dos pacientes era de 43,8; 44 (43,6%) eram brancos; 36 (35,6%) tinham ensino médio completo; 52 (51,5%) eram solteiros; e 41 (40,6%) eram católicos.

Tabela 1 - Perfil sociodemográfico de pacientes internados e submetidos ao TCTH no CEMO no período de 2020 a 2021.

Variáveis	N	%
Gênero		
Masculino	55	54,5
Feminino	46	45,5
Idade (média)		
43,8		
Raça		
Branca	44	43,6
Parda	38	37,6
Preta	17	16,8
Não informado	2	2,0
Escolaridade		
Médio completo	36	35,6
Fundamental incompleto	21	20,8
Fundamental completo	13	12,9
Médio incompleto	12	11,9
Superior incompleto	7	6,9
Superior completo	7	6,9
Não informado	5	5,0
Estado civil		
Solteiro	52	51,5
Casado	34	33,7
União consensual	7	6,9
Divorciado	6	5,9
Viúvo	2	2,0

Religião		
Católica	41	40,6
Evangélica	38	37,6
Não informado	17	16,8
Espírita	4	4,0
Africana	1	1,0

Fonte: Pereira, et., 2024. Dados retirados do: Sistema de informação hospitalar (Absolute)

Na tabela 2, está descrito o perfil clínico dos pacientes. Diante disso, o mieloma múltiplo foi a doença base mais prevalente e teve um total de 35 pacientes (34,7%), seguido de Linfoma de Hodgkin com vinte casos (19,8%). Em relação ao motivo de internação, 83 (82,2%) pacientes se submeteram ao primeiro transplante, e um total de 6 pacientes tiveram intercorrências clínicas, sendo 2 (33,3%) casos por dor abdominal e um caso, respectivamente, por taquidispneia (16,7%), bartolinite (16,7%), febre (16,7%) e tosse (16,7%).

Tabela 2 - Perfil clínico de pacientes internados e submetidos ao TCTH no CEMO no período de 2020 a 2021.

Variáveis	N	%
Doença base		
Mieloma múltiplo	35	34,7
Linfoma de Hodgkin	20	19,8
Leucemia mieloide aguda	14	13,9
Linfoma não Hodgkin	12	11,9
Leucemia linfoblástica aguda	6	5,9
Anemia aplástica	5	5,0
Neoplasia maligna dos testículos	3	3,0
Leucemia mieloide crônica	2	2,0
Leucemia indiferenciada	2	2,0
Síndrome mielodisplásica	2	2,0
Motivo de internação		
Primeiro transplante	83	83,2
Segundo transplante	12	11,9
Intercorrências	6	5,9
Tipo de transplante		
Autólogo	68	67,3
Alogênico aparentado	12	11,9
Haploidêntico	11	10,9
Alogênico não aparentado	10	9,9
Tempo de internação em dias (média)	26,8	
Desfecho clínico		
Alta	95	94,1
Óbito	6	5,9

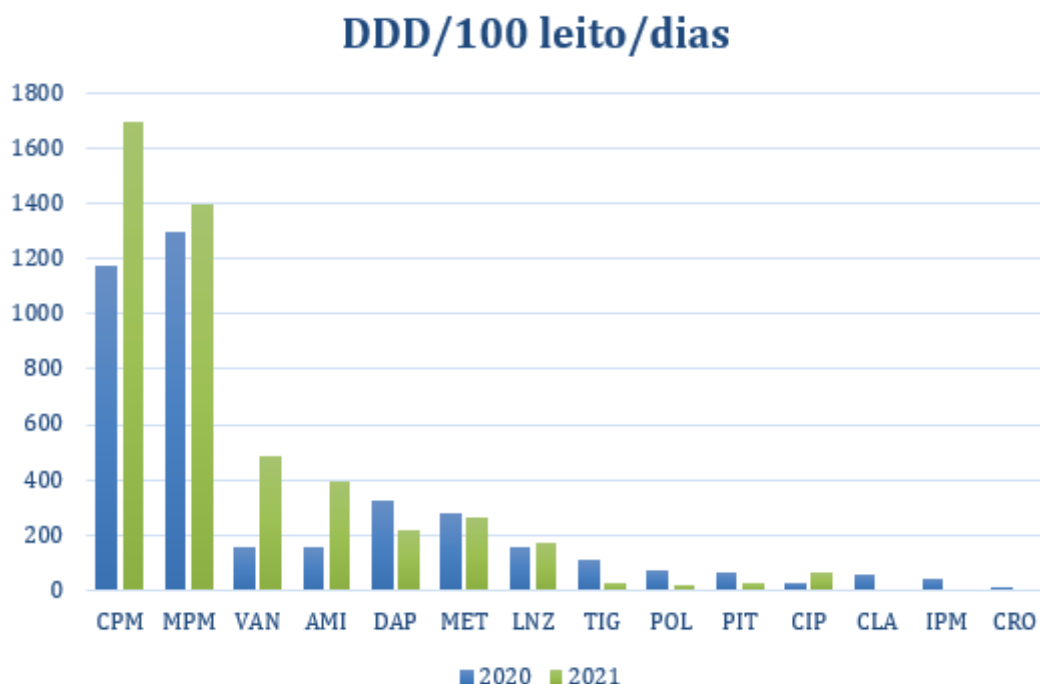
Legenda: n= frequência. %=porcentagem. \bar{x} = media

Fonte: Pereira, et., 2024. Dados retirados do: Sistema de informação hospitalar (Intranet)

O tipo de TCTH mais realizado foi o autólogo com 68 pacientes (67,3%), alogênico aparentado com 12 pacientes (11,9%), seguido de 10 alogênico não aparentado (9,9%) e onze haploidêntico (10,9%). O tempo médio de internação foi 26,8 dias. Uma minoria dos desfechos clínicos resultou em óbito (5,9%).

O estudo quantitativo da utilização de antibióticos foi baseado no cálculo de DDD desses medicamentos ao longo do ano de 2020 e 2021. A Figura 1 mostra a variação do consumo bianual. 14 medicamentos tiveram um consumo considerável, com destaque ao cefepime que teve uma média de 1434,3 DDD/100 leito/dias e meropenem teve uma média de 1350,7 DDD/100 leito/dias. A ceftriaxona, claritromicina e imipenem/cilastatina não tiveram consumo no ano de 2021.

Figura 1- Consumo de antibióticos expressos em dose diária definida (DDD) por 100 leito por dias, no período de 2020 a 2021.



Legenda: CPM=cefepime. MPM= meropeném. VAN= vancomicina. AMI= amicacina. DAP= daptomicina. MET= metronidazol. LNZ= linezolida. TIG=tigeciclina, POL= polimixina. PIT= piperacilina/tazobactam. CIP= ciprofloxacino. CLA= claritromicina. IPM= imipiném/cilastatina. CRO= ceftriaxona.

Fonte: Pereira, et., 2024. Dados retirados do: Sistema de informação hospitalar (Intranet)

A tabela 3 sumariza o tempo de tratamento e o espectro de cada antibiótico intravenoso utilizado no estudo. A cefepime, meropenem e vancomicina foram os antibióticos que tiveram maiores durações de tratamento.

Tabela 3 – Tempo de tratamento dos antibióticos utilizados pelos pacientes submetidos ao TCTH.

Código ATC	Antibiótico	DDD	Duração do tempo em dias				Espectro
			\bar{x}	DP	Mínimo	Máximo	
J01DE01	Cefepime	4,0	6,7	5,0	1	27	Amplo
J01DH02	Meropeném	3,0	9,0	5,0	1	27	GRAM-
J01XA01	Vancomicina	2,0	5,1	5,0	1	26	GRAM+
J01GB06	Amicacina	1,0	6,7	5,0	1	25	GRAM-
J01XX08	Linezolida	1,2	6,8	5,0	1	19	GRAM+
J01XD01	Metronidazol	1,5	4,9	5,0	1	18	Anaeróbio
J01XX09	Daptomicina	0,28	8,2	5,1	4	16	GRAM+
J01FA09	Claritromicina	1	6,4	5,2	1	13	GRAM+
J01XB02	Polimixina B	0,15	7	5,1	1	13	GRAM-
J01MA02	Ciprofloxacino	0,8	5,3	4,9	1	10	Amplo
J01AA12	Tigeciclina	0,1	3,6	4,6	1	9	GRAM+/ GRAM-
J01CR05	Piperacilina/tazobactam	14,0	5,5	4,6	1	8	Amplo
J01DH51	Imipiném	2	5,7	5,6	3	7	Amplo
J01DD04	Ceftriaxona	2	1	1,0	1	1	Amplo

Legenda: \bar{x} = média. DP- desvio padrão.

Fonte: Pereira, et., 2024. Dados retirados do: Sistema de informação hospitalar (Intranet)

Na tabela 4 estão descritos os microrganismos isolados de materiais biológicos dos pacientes submetidos ao TCTH. Dez bactérias do tipo gram positivo foram identificadas, bem como quinze bactérias do tipo gram negativo foram isoladas nos pacientes. Representando o grupo gram positivo, *Staphylococcus epidermidis* (13,2%) e *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (11,8%) foram as bactérias mais prevalentes em sítios de infecções dos pacientes, em contrapartida, em relação ao grupo gram negativo, *Klebsiella pneumoniae* (13,2%) e *Stenotrophomonas maltophilia* (9,2%) tiveram maior frequência nos casos.

Tabela 4 - Microorganismos isolados de pacientes submetidos ao TCTH no CEMO no período de 2020 a 2021.

Bactérias	N	%
Gram positivo		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	13,2
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina	9	11,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	6,6
<i>Clostridium difficile</i>	2	2,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2,6
<i>Staphylococcus capitis</i>	2	2,6
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1,3
<i>Bacillus flexus</i>	1	1,3
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1,3
<i>Micrococcus luteus</i>	1	1,3
Gram negativo		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	13,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	9,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	6,6
<i>Escherichia coli</i>	5	6,6
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	3	3,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi-resistente	2	2,6
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenens	2	2,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1,3
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1	1,3
<i>Escherichia coli</i> resistente aos carbapenens	1	1,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1,3
<i>Morganella morganii</i>	1	1,3
<i>Providencia rettgeri</i>	1	1,3
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1	1,3
<i>Vibrio fluvialis</i>	1	1,3
Total	76	100

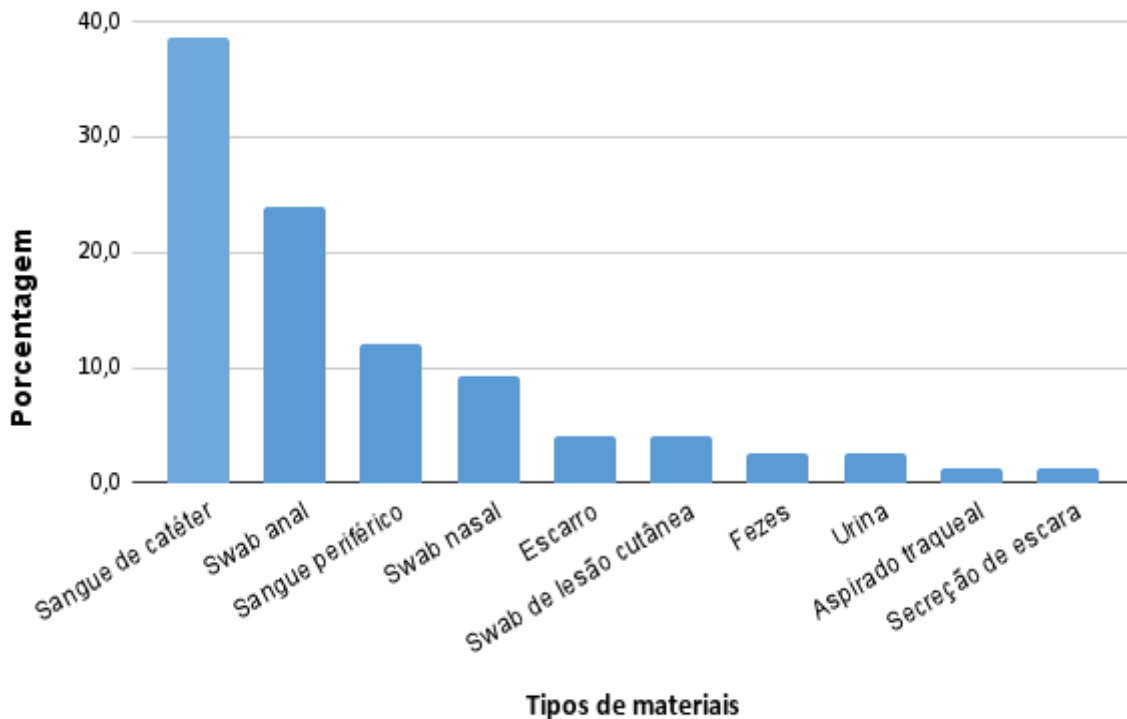
Legenda: n= frequência. %=porcentagem

Fonte: Pereira, et., 2024. Dados retirados do: Sistema de informação hospitalar (Intranet)

A Figura 2 demonstra as principais matrizes biológicas com foco de crescimento de patógenos em pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas. Nove materiais de pacientes foram submetidos

a culturas microbiológicas para verificar o crescimento microbiano e materiais fecais foram submetidos ao teste de produção de toxina pelo *Clostridium difficile*. Houve maiores positivities em sangue de cateter (38,7%), swab anal (24,0%), sangue periférico (12,0%) e swab nasal (9,3%).

Figura 2 - Principais matrizes biológicas com crescimento de microrganismos dos pacientes internados e submetidos ao TCTH no CEMO no período de 2020 a 2021.



Fonte: Pereira, et., 2024. Dados retirados do: Sistema de informação hospitalar (Intranet)

DISCUSSÃO

Em relação aos dados sociodemográficos e clínicos, um estudo prospectivo realizado em um centro de transplante de TCTH do Hospital das Clínicas em São Paulo, a média de idade dos pacientes foi 49 anos, a doença base predominante foi mieloma múltiplo (44%) e o transplante do tipo autólogo foi o mais presente (74%) (FERREIRA AM, et al., 2018). Convergindo com os nossos resultados, o mieloma múltiplo (28,7%) foi a malignidade mais comum, bem como ocorreram mais transplantes autólogos (59,8%).

Em relação ao perfil dos antibióticos mais utilizados e suas respectivas DDD's e analisando as prescrições médicas dos pacientes internados no período estudado, foi observado um resultado semelhante quando comparado a um centro de hematologia do Japão. Nesse estudo, a cefepima teve maior DDD (156), diferentemente de nosso estudo que apresentou DDD 1434,2, essa variação pode ser explicada pela quantidade de pacientes atendidos e pela duração do tratamento do antibiótico (MIMURA W, et al., 2020).

No estudo de Rodrigues R (2014) sobre a utilização de anti-infecciosos no setor de TCTH, em um hospital oncológico de Curitiba, no Paraná, não foi identificado consumo de amicacina, polimixina e linezolid, divergindo de nossos resultados. Além disso, foram identificadas discrepâncias com as DDD do cefepime (44,59), meropeném (35,98) e vancomicina (12,06).

O índice ATC/DDD é um parâmetro universal usado na avaliação do uso de antibióticos. Como cada antibiótico tem uma dose unitária diferente de administração diária, existe um método padronizado específico que deve ser usado na avaliação do uso de antibióticos entre diferentes hospitais. É um método que não tem unidade de medida e é independente do preço e permite comparação de consumo de antibióticos em clínicas e hospitais e pode ser comparado mundialmente. Todavia, esse cálculo é recomendado apenas para adultos

e as doses divergentes das doses usuais devido a insuficiência renal e hepática crônica podem comprometer o cálculo da DDD (SÖZEN H, et al., 2013).

Em relação a análise qualitativa das prescrições, percebe-se que majoritariamente nos casos, a terapia inicial é com beta lactâmico antipseudomonal, classe de antibiótico de amplo espectro. 98 pacientes iniciaram antibioticoterapia, devido a neutropenia febril pós-transplante, sendo que 95 pacientes iniciaram com cefepime e 3 pacientes com piperacilina+tazobactam. Após tratamento empírico inicial, a prescrição médica foi modificada em diferentes classes de antibióticos.

A neutropenia febril (NF) é uma complicação que pode colocar o risco de vida em pacientes com doenças onco-hematológicas que recebem tratamento quimioterápico ou transplante de células-tronco hematopoiéticas e está associada a morbidade e mortalidade consideráveis (CECINATI V, et al., 2014; CASTAGNOLA E, et al., 2007), ela é definida como uma temperatura oral acima de 38,3°C ou duas medições consecutivas maiores que 38°C dentro de duas horas, associadas a contagem absoluta de neutrófilos menor de 500/ μ L, em paciente oncológico submetido a quimioterapia sistêmica (QT) (KLASTERSKY J, et al., 2016).

A epidemiologia das infecções da corrente sanguínea em pacientes com câncer neutropênico mudou nas últimas décadas, com um aumento de bacilos Gram-negativos e, mais importante, o surgimento de resistência a antibióticos multidrogas entre esses organismos. Nesse contexto, administrar tratamento antibiótico empírico apropriado é crucial e tem sido associado ao aumento da sobrevida, para o qual sua otimização é de suma importância (ALISON G, et al., 2011).

A neutropenia febril é uma emergência oncológica que requer uma equipe de especialistas em doenças infecciosas, medicina de emergência, oncologia, farmácia e enfermeiros e farmacêuticos especializados para o gerenciamento adequado, trabalhando como uma equipe interprofissional colaborativa.

O fator determinante mais importante dos resultados do paciente é o momento da administração de antibióticos intravenosos. Foi demonstrado que a admissão precoce de antibióticos reduz a mortalidade e o tempo de internação desses pacientes (ROSA RG; GOLDANI LZ, et al., 2014; MONROE K, et al., 2018).

Em um estudo observacional transversal retrospectivo conduzido no Centro de Hematologia e Oncologia da Universidade de Ciências Médicas de Tabriz, dos 42 pacientes que receberam antibióticos para tratar a infecção, o imipenem foi o antibiótico mais utilizado (38,1%), seguido pelo meropenem (14,3%) e ceftriaxona (11,9%) (MOHAMMADZADEH M, et al., 2021). No nosso estudo, ocorreu o uso da ceftriaxona uma única vez.

A claritromicina, o qual faz parte do grupo dos macrolídeos, teve consumo apenas em 2020, que foi ano da eclosão da pandemia do coronavírus. É comumente usada no tratamento de infecções do trato respiratório, com atividade particular contra patógenos atípicos, além de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* (RAE N, et al., 2017).

O antibiótico imipiném aconteceu apenas em 2020, embora seu uso esteja mais associado ao risco de convulsões (CANNON JP, et al., 2014), este foi utilizado, devido a falta do medicamento meropeném no estoque da farmácia hospitalar, o qual é mais indicado e possui menos dano neurológico.

O uso do metronidazol se justificou pela sintomatologia da diarreia e converge com o estudo de desenvolvido no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, o qual os pacientes receptores de células-tronco hematopoiéticas fizeram o uso de metronidazol a partir dos episódios de diarreia, sendo realizado o teste de toxina para *Clostridium difficile* (SPADÃO F, et al., 2014).

De acordo com Lehrnbecher T, et al. (2017), o tempo médio de tratamento do antibiótico contra *Staphylococcus aureus* é 14 dias (vancomicina e linezolida).

A duração do tratamento de antibiótico contra gram negativo é de 10 a 14 dias, a exemplo disso, os medicamentos vancomicina e linezolida, cujos espectro são para cocos gram-positivos e meropeném cujo foco é bacilo gram negativo tiveram tempo de tratamento superiores a 14 dias, provavelmente essa divergência do tempo de tratamento da literatura acontece devido ao contexto imunológico de pacientes que receberam TCTH. Nossos dados convergem com o estudo observacional retrospectivo em um centro de

hematologia na Itália, em que foi encontrada uma mediana de 10 dias de meropeném com intervalo de 1 a 28 dias em pacientes que recebem TCTH alogênico (Gustinetti G, et al., 2018).

Conforme os resultados microbiológicos ficavam disponíveis, os antibióticos eram descalonados. O descalonamento de antibiótico consiste no estreitamento do espectro antimicrobiano guiado pela suscetibilidade do patógeno, reduzindo as possibilidades de gerar resistência bacteriana (MORAES RB, et al., 2016)

A principal indicação do antibiótico de amplo espectro em pacientes pós-TCTH neste estudo foi a neutropenia febril, os pacientes devem ser encaminhados para tratamento empírico de cobertura de amplo espectro na fase inicial, com terapia subsequente direcionada para resultados de cultura e suscetibilidade microbiológica (FREIFELD AG, et al., 2011).

Conforme a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde da Anvisa (2023), deve-se priorizar a avaliação da prescrição de antimicrobianos de maior espectro (cefepime e piperacilina+tazobactam foram utilizados no estudo), de maior custo ou reservados para infecções por microrganismos multirresistentes (vancomicina e linezolida foram escolhas para essas condições).

De acordo com Snyder M, et al. (2017), normalmente na antibioticoterapia em pós-TCTH, um betalactâmico antipseudomonal (aztreonam, cefepime, ceftazidima, meropenem, piperacilina-tazobactam), pode estar sozinho ou associado com um antibiótico com cobertura gram-positiva expandida (vancomicina, daptomicina e linezolida) e/ou um aminoglicosídeo (tobramicina). Semelhante a nossa pesquisa, foram utilizados os antibióticos vancomicina, daptomicina e linezolida, porém foi utilizado outro aminoglicosídeo, a ampicacina.

Em conformidade com Quadri F, et al. (2015), um agente gram-positivo é recomendado empiricamente apenas em pacientes colonizados por um organismo gram-positivo (*Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), ou *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina), bem como para aqueles com instabilidade hemodinâmica, suspeita clínica de grave infecção relacionada ao cateter, infecção da pele ou dos tecidos moles em qualquer local. No nosso estudo, o uso da vancomicina aconteceu principalmente devido às culturas de cateteres positivas para bactérias do gênero *Staphylococcus* e pacientes colonizados com MRSA.

Segundo a SBTMO (2012), existem outros antibióticos que podem ser utilizados para a resolução da neutropenia febril, a exemplo da linezolida, daptomicina, tigeciclina e polimixina. A daptomicina é um lipopeptídeo que tem ação exclusivamente contra bactérias gram-positivas incluindo MRSA, VRE e estafilococo coagulase-negativo. Diferentemente da daptomicina, a tigeciclina possui um espectro maior contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e anaeróbias, incluindo atividade contra MRSA, *Stenotrophomonas maltophilia* e cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii*. As polimixinas fazem parte da classe dos polipeptídeos com ação preponderante sobre bactérias gram-negativas, como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos (KPC). No presente estudo, a utilização da tigeciclina ocorreu em pacientes colonizados por KPC e infectados com *Pseudomonas aeruginosa*. Além disso, a referida diretriz, embora tenha mais de dez anos, ainda é utilizada como referência para o manejo de infecções com o uso de antibióticos

Normalmente, as infecções de origem bacteriana são comuns em pacientes que fizeram TCTH e isso demonstra a fragilidade do sistema imunológico. Os regimes de condicionamento e a utilização de imunossupressores para a prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro rompem as barreiras físicas (pele e membranas mucosas) do indivíduo à infecção (COPELAN EA, et al., 2019).

No presente estudo, foi visualizada bastante frequência de infecções por bactérias gram-positivas, a exemplo de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e *Staphylococcus epidermidis*. De acordo com Wingard JR, et al. (2010), muitas infecções precoces pós-transplante estão associadas à presença do cateter venoso central. Embora, o cateter venoso seja geralmente removido tão cedo quanto possível, isso pode ser

tecnicamente desafiador nesse grupo de pacientes e o cateter pode precisar permanecer no local se o paciente continuar a precisar de suporte transfusional, medicamentos suplementares, nutrição, fluido intravenoso ou suplementos de eletrólitos.

No estudo prospectivo de Oliveira AL, et al. (2007) sobre a epidemiologia de bacteremia em 13 centros brasileiros de TCTHs brasileiros, as bactérias gram negativas multirresistentes mais isoladas foram *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter* spp.

Em um estudo prospectivo em um Hospital da Universidade Thammasat sobre a neutropenia febril em pacientes, os principais organismos causadores dessa condição foram bactérias gram-negativas (43,3%), seguidas por bactérias gram-positivas (13,3%). As bactérias Gram-negativas causadoras mais comuns foram *Escherichia coli* (33,3%), *Klebsiella pneumoniae* (25,6%) e *Pseudomonas aeruginosa* (10,3%). As bactérias Gram-positivas causadoras mais comuns foram *Enterococci* spp. (41,7%), *Staphylococcus aureus* (33,3%) e *Corynebacterium* spp. (16,7%). *Enterococci* spp. resistente à ampicilina foi isolado de apenas um paciente e apenas um tinha *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA). A maioria dos organismos causadores foi isolada do sangue, urina ou escarro (27,8%, 12,2% e 8,9%, respectivamente). As fontes mais comuns de infecção foram bacteremia primária, infecção do trato urinário e pneumonia (23,3%, 13,3% e 10%, respectivamente) (JANTARATHANEEWAT K, et al., 2021).

O presente estudo possui algumas limitações. O primeiro é que não foram analisadas as internações anteriores ao período dos pacientes, uma vez que os pacientes transplantados tendem a ter intercorrências pós-transplante, não sendo possível verificar mudança no perfil dos antibióticos e nem comparar em tempo real o diagnóstico, o tratamento e os desfechos.

CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi possível identificar o perfil dos antibióticos para uso clínico no CEMO/INCA, demonstrando que o perfil de prescrição dos antibióticos apresenta-se dentro das diretrizes preconizadas, contribuindo para o uso racional de medicamentos e segurança do paciente, bem como para o manejo adequado das infecções. A partir dos resultados, percebe-se que as seguintes condutas: iniciação de antibioticoterapia com amplo espectro e a prática do descalonamento são medidas que corroboram com a utilização adequada dos antibióticos nos pacientes que receberam células-tronco hematopoiéticas.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Agradecemos ao Ministério da Saúde a concessão da bolsa de Residência Multiprofissional em Oncologia ao aluno Francisco Assis Nascimento Pereira. A pesquisa não é financiada por nenhum órgão ou agência de fomento.

REFERÊNCIAS

1. ALATRASH G, et al. Myeloablative reduced-toxicity iv busulfan-fludarabine and allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in the sixth through eighth decades of life. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2011; 17: 1490-1496.
2. ALISON G, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, 2011; 52(4): 56-93.
3. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde da Anvisa. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/DiretrizGerenciamentoAntimicrobiano_sANVISA2023FINAL.pdf. Acessado em: 03 de setembro de 2024.
4. BAZINET A, POPRADI G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Current oncology*, 2019; 26: 187-191.

5. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Contents about hematopoietic stem cell transplantation. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/topicos_transplantes.pdf. Acessado em: 25 de agosto de 2024.
6. CANNON JP, et al. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2014; 69(8): 2043-2055.
7. CASTAGNOLA E, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45: 1296–1304.
8. CECINATI V, et al. Antibiotic prophylaxis in children with cancer or who have undergone hematopoietic cell transplantation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 33: 1–6.
9. CHO SY, et al. Cytomegalovirus Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Current Status and Future Immunotherapy. *Int J Mol Sci*, 2019; 20: 2666.
10. COPELAN EA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation; the current renaissance. *Blood Reviews* 2019; 34: 34-44.
11. FERREIRA AM, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of multi-drug-resistant bloodstream infections in haematopoietic stem cell transplant recipients: importance of previous gut colonization. *Journal of Hospital Infection*, 2018; 100: 83-91.
12. FREIFELD AG, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2011; 52: 56–93.
13. GOMES MJV, REIS AMM. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2001.
14. GUSTINETTI G, et al. De-escalation and discontinuation of empirical antibiotic treatment in a cohort of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients during the pre-engraftment period. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2018; 24(8): 1721-1726.
15. IMATAKI O, et al. Coincidental outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hematopoietic stem cell transplantation unit. *American journal of hematology*, 2006; 81: 664-669.
16. JANTARATHANEEWAT, K, et al. Pharmacist-driven antibiotic stewardship program in febrile neutropenic patients: a single site prospective study in Thailand. *Antibiotics*, 2021; 10(4): 456.
17. KLASTERSKY J, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2016; 27: 111–118.
18. LEHRNBECHER, T, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *American Society of Clinical Oncology*, 2017. 35: 2082-2094.
19. MIMURA W, et al. Antimicrobial utilization and antimicrobial resistance in patients with haematological malignancies in Japan: a multi-centre cross-sectional study. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 2020; 19: 1-8.
20. MISCH EA, ANDES DR. Bacterial Infections in the Stem Cell Transplant Recipient and Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am*, 2019; 33: 399-445.
21. MOHAMMADZADEH M, et al. Drug utilization evaluation of agents administered for prevention and treatment of cancer-related infections. *Journal of Pharmaceutical Care*, 2021; 119-128.
22. MORAES RB, et al. Descalonamento, adequação antimicrobiana e positividade de culturas em pacientes sépticos: estudo observacional. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 2016; 28: 315-322.
23. MOREIRA CORGOZINHO, M, et al. Bone marrow transplants in Brazil: the bioethical dimension. *Revista Latinoamericana de Bioética*, 12(1): 36-45.
24. MONROE K, et al. Quality Initiative to Improve time to Antibiotics for Febrile Pediatric Patients with Potential Neutropenia. *Pediatr Qual Saf.* 2018; 3(4): 95.
25. OLIVEIRA AL. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2007; 39: 775–781.
26. OMS. Step-by-step approach for development and implementation of hospital antibiotic policy and standard treatment guidelines. 2011. Disponível em: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205912/B4691.pdf. Acessado em: 25 de agosto de 2024.
27. QUADRI F, et al. Antibacterial drug shortages from 2001 to 2013: implications for clinical practice. *Clin Infect Dis*, 2015; 60: 1737–1742.
28. RAE N, et al. Oral versus intravenous clarithromycin in moderate to severe community-acquired pneumonia: an observational study. *Pneumonia*. 2017; 9(1): 2.
29. RODRIGUES R, et al. Perfil de utilização de medicamentos anti-infecciosos sistêmicos em um hospital oncológico. *Revista espaço para a saúde*, 2014; 15: 42-52.
30. ROSA RG, GOLDANI LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014; 58(7): 3799-803.

31. SBTMO. Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. 2012. Disponível em: https://sbtmo.org.br/wp-content/uploads/2021/07/Diretrizes_da_Sociedade_Brasileira_de_Transplante_de_Medula_Ossea_2012_ISBN_978-85-88902-17-6.pdf. Acessado em: 25 de Agosto de 2024.
32. SNYDER M, et al. Early antimicrobial de-escalation and stewardship in adult hematopoietic stem cell transplantation recipients: retrospective review. *Open Forum Infectious Diseases*, 2017; 4: 226.
33. SÖZEN H, et al. Application of ATC/DDD methodology to evaluate of antibiotic use in a general hospital in Turkey. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 2013; 12: 1-6.
34. SPADÃO F, et al. Incidence of diarrhea by *Clostridium difficile* in hematologic patients and hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors for severe forms and death. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 2014; 56(4): 325-31.
35. VENTOLA CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 2015; 40: 277-83.
36. VINCENTE JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The Lancet*, 2003; 361: 2068-2077.
37. WINGARD JR, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infectious Disease Clinics*, 2010; 24: 257-272.
38. ZHANG H, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for hematologic malignancies: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Leukemia Res*, 2012; 36: 431-437.